

Progesterona para prevenção do parto prematuro

Progesterone for prevention of preterm delivery

Carlos Tadashi Yoshizaki¹
Roberto Eduardo Bittar²
Rossana Pulcineli Vieira Francisco²
Marcelo Zugaib³

Palavras-chave

Progesterona
Trabalho de parto prematuro
Prevenção secundária

Keywords

Progesterone
Obstetric labor, premature
Secondary prevention

Resumo

Esta revisão, baseada em evidências, pretendeu analisar a utilização da progesterona na prevenção do parto prematuro. Foram apresentados os principais ensaios clínicos randomizados em gestações únicas ou gemelares que utilizaram a progesterona sintética por via intramuscular ou a progesterona natural pela via vaginal ou oral em gestações de risco para a prematuridade espontânea. Concluímos que há benefícios quanto ao uso da progesterona sintética e natural para prevenir o parto prematuro em gestações únicas com antecedente de prematuridade espontânea e no colo curto.

Abstract

This review, based on evidence, aimed to examine the use of progesterone to preventing premature labor and presented the major randomized clinical trials in singleton or twin gestations using the synthetic progesterone by intramuscular and natural progesterone by vaginal or oral in high risk pregnancies for spontaneous prematurity. We concluded that there are benefits about the use of the synthetic progesterone and natural progesterone to prevent premature labor in single pregnancies with a history of spontaneous prematurity and in short cervix.

Estudo realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Médico Assistente da Divisão de Obstetria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil. Pós-Graduando do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

² Professores Associados do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³ Professor Titular do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Carlos Tadashi Yoshizaki – Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 10º andar – CEP: 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: ctyoshizaki@hu.usp.br

Introdução

A prematuridade é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal e, apesar do progresso dos cuidados em Obstetrícia, a incidência de parto prematuro (PP) continua em crescimento e está em torno de 7–12%^{1,2}(C). A prematuridade espontânea, cuja etiologia pode ser multifatorial ou desconhecida, é responsável por volta de 75% dos casos; já a prematuridade eletiva, em que a gestação é interrompida devido a complicações materno-fetais, corresponde a 25% dos casos^{3,4}(C) (Quadro 1).

Desde a publicação de CSAPO, sabe-se que a gravidez se mantém graças à progesterona⁶(C). A manutenção do relaxamento uterino pela progesterona pode ocorrer devido a vários mecanismos que estão resumidos no Quadro 2.

O corpo lúteo é o principal responsável pela produção de progesterona nas primeiras seis a oito semanas e tem como finalidade manter a gravidez até a placenta realizar essa função, no sinciciotrofoblasto, após sete a nove semanas de gestação, daí a origem de seu nome (*progestational steroid hormone*)⁹(C). O colesterol de baixa densidade (LDL – colesterol) é utilizado para a síntese desse esteroide, sendo fornecido principalmente pela mãe e, em menores quantidades, pelo feto⁹

(C). A progesterona apresenta meia-vida curta na circulação materna. Quando o corpo lúteo e o trofoblasto são removidos, a curva de desaparecimento do hormônio no sangue materno apresenta dois componentes distintos: o primeiro, com meia-vida média de 6 minutos, e o segundo, com vida média de 95 minutos. Esse fato sugere que a progesterona distribui-se em dois compartimentos no organismo materno. Provavelmente, o primeiro compartimento seja o plasma (do qual o hormônio é rapidamente depurado) e o segundo seja a gordura e/ou o tecido intersticial (dos quais a progesterona é removida de maneira mais lenta). A metabolização da progesterona se faz principalmente pelo fígado materno e, no feto, pelas adrenais e pelo fígado⁹(C).

A concentração plasmática desse hormônio é de 100 a 200 ng/mL na gestação de termo. A concentração de progesterona na placenta apresenta pequenas variações, mas permanece relativamente constante em torno de 2 mcg/g do órgão⁹(C).

Papiernik-Berkhauer publicou o primeiro ensaio clínico randomizado e controlado em que a progesterona sintética foi utilizada para evitar o PP¹⁰(A). Apesar de os estudos iniciais nas décadas de 1970 e 1980 demonstrarem resultados variáveis, nos últimos anos, as evidências científicas têm demonstrado que o uso antenatal da progesterona sintética ou natural pode evitar o PP em gestantes com antecedente de PP espontâneo e na presença de colo curto^{2,11-20}(A).

Quadro 1 - Fatores de risco associados à prematuridade⁵(C)

Epidemiológicos
Baixo nível socioeconômico, ambientais, nutrição inadequada, idade materna, estresse físico e psicológico, tabagismo, consumo de drogas
Obstétricos
Alterações hormonais, incompetência cervical, sangramento de primeiro e segundo trimestre, placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, polidrâmnio ou oligoâmnio, gemelidade, rotura prematura das membranas ovulares, doença hipertensiva da gestação, malformações fetais, restrição de crescimento fetal, partos prematuros anteriores
Ginecológicos
Alterações anatômicas do colo uterino, história de cirurgia extensa ou amputação do colo uterino, malformações uterinas, miomatose
Clínico-cirúrgicos
Infecções, doenças maternas, procedimentos cirúrgicos na gravidez
Genéticos
Materno e/ou fetal
Iatrogênicos
Desconhecidos

Quadro 2 - Possíveis mecanismos responsáveis pela quiescência uterina

1.	Diminui os receptores de estrogênio ⁵
2.	Diminui os receptores beta 2 ⁵
3.	Diminui os receptores de ocitocina ⁵
4.	Diminui o cálcio livre intracelular ⁵
5.	Inibe a resposta inflamatória ⁷
6.	Inibe a apoptose na membrana amniótica ⁸

Método

Realizamos a pesquisa no banco de dados da PubMed, Cochrane, LILACS e SciELO, de janeiro de 1975 até abril de 2012, utilizando as palavras-chave *progesterone*, *prematu- rity labor* e *placebo*. No total, encontramos 69 artigos que foram revisados com a finalidade de identificar os estudos de ensaio clínico randomizado utilizando a progesterona para prevenção do PP.

Os estudos foram classificados de acordo com o grau de recomendação e força de evidência segundo a Associação Médica Brasileira demonstrada no Quadro 3.

Resultados

Foram identificados 18 artigos cujo estudo foi de ensaio clínico randomizado utilizando a progesterona para prevenção do PP e que tiveram aprovação do comitê de ética de suas instituições, sendo que dez artigos avaliaram gestações de alto risco para PP: três que utilizaram o caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17P) e sete a progesterona natural. Oito artigos avaliaram o uso

da progesterona em gestações múltiplas: cinco que utilizaram o 17P e três a progesterona natural. As características dos artigos de ensaio clínico randomizado estão resumidas na Tabela 1.

Progesterona sintética

O 17P é sintetizado a partir da progesterona natural e só pode ser utilizado pela via intramuscular. A dose habitualmente empregada é de 250 a 500 mg/semana, podendo chegar a 1.000 mg/semana. Os efeitos colaterais ocorrem na maioria dos casos (>50%), porém geralmente são restritos ao local da aplicação como dor, prurido e edema^{13,22} (A).

Em fevereiro de 2011, o 17P foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para ser comercializado nos Estados Unidos²⁹ (D). Entretanto, o seu custo é elevado: US\$ 690,00 a dose de 250 mg³⁰ (D).

Johnson et al. conduziram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado para determinar a eficácia do 17P para prevenir o PP em 43 pacientes de alto risco para PP. Foram consideradas pacientes de risco para PP: gestantes que apresentaram dois abortos espontâneos imediatamente antes da gestação atual ou um PP e um abortamento imediatamente antes

da gestação atual ou dois ou mais partos prematuros (peso ao nascimento abaixo de 2.501 g ou parto antes de 36 semanas de idade gestacional) em qualquer período prévio. Foram utilizados 250 mg de 17P intramuscular ou placebo administrados semanalmente até 37 semanas de idade gestacional ou até a ocorrência do parto. O PP não ocorreu em 18 pacientes que receberam o 17P (n=21), enquanto 41% das 22 pacientes que receberam o placebo tiveram o PP ($p<0,01$)¹¹ (A). Atualmente, a presença de história prévia de dois abortamentos não se classificaria como fator de risco para PP segundo análise prévia⁵ (C); entretanto, essas pacientes estariam presentes no grupo do 17P e no grupo placebo, minimizando o viés de seleção.

Yemini et al. realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado com 80 gestantes de alto risco para PP. Foi considerada gestante de alto risco para PP: gestação atual precedida imediatamente de pelo menos dois partos prematuros ou dois abortamentos espontâneos ou a combinação de ambos. Um grupo utilizou 250 mg de 17P intramuscular semanalmente, e, o Grupo Controle, o placebo. De acordo com o protocolo do serviço no período do estudo, era realizada circlagem cervical em pacientes que apresentavam fatores de alto risco para PP, estes fatores eram similares ao do estudo. Dessa forma, todas as gestantes do estudo realizaram o procedimento, sendo indicado quando os batimentos cardíacos fetais eram audíveis ao sonar. A retirada da sutura era realizada com 37 semanas de idade gestacional ou quando a gestante entrasse em trabalho de parto. A taxa de PP foi significativamente menor no grupo de 17P (16,1%) do que no Grupo Controle (37,82%) ($p<0,05$)¹² (A). Como discutido anteriormente, a presença de história prévia de

Quadro 3 - Grau de recomendação e força de evidência

- (A) Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados).
 (B) Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados, estudos observacionais ou estudos caso-controle).
 (C) Relatos ou séries de casos (estudos não-controlados).
 (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 1 - Estudos de ensaio clínico randomizados utilizando a progesterona para prevenir o PP

Estudo	n	Intervenção	Indicação	Significância estatística	Nível de evidência
Johnson et al. ¹¹	43	17P	Alto risco	$p<0,01$	A
Yemini et al. ¹²	80	17P	Alto risco	$p<0,05$	A
Meis et al. ¹³	463	17P	Alto risco	RR 0,66; IC95% 0,54–0,81	A
Fonseca et al. ¹⁴	142	PN (vaginal)	Alto risco	$p<0,05$	A
O'Brien et al. ¹⁵	659	PN (gel vaginal)	Alto risco	NS	A
De Franco et al. ¹⁶	46	PN (gel vaginal)	Colo <28mm	$p=0,014$	B
Hassan et al. ¹⁷	458	PN (gel vaginal)	Colo 10–20mm	$p=0,002$	A
Rai et al. ¹⁸	150	PN (oral)	Alto risco	$p=0,002$	A
Fonseca et al. ¹⁹	413	PN (vaginal)	Colo <15mm	RR 0,56; IC95% 0,36–0,86	A
Cetingoz et al. ²⁰	150	PN (vaginal)	Alto risco	$p<0,05$	A
Hartikainen-Sorri et al. ²¹	77	17P	Gemelar	NS	A
Rouse et al. ²²	655	17P	Gemelar	NS	A
Caritis et al. ²³	134	17P	Trigemelar	NS	A
Norman et al. ²⁴	494	PN (gel vaginal)	Gemelar	NS	A
Briery et al. ²⁵	30	17P	Gemelar	NS	A
Combs et al. ²⁶	160	17P	Gemelar	NS	A
Rode et al. ²⁷	677	PN (vaginal)	Gemelar	NS	A
Klein et al. ²⁸	72	PN (gel vaginal)	Gemelar	NS	B

PP: parto prematuro; 17P: caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona; PN: progesterona natural; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; NS: não significativo.

dois abortamentos não se classificaria como fator de risco para PP e, no estudo, todas as pacientes foram submetidas à circlagem cervical. Provavelmente, a intervenção e o viés de seleção não interferiram na análise dos resultados já que eles estavam presentes em ambos os grupos.

Meis et al. também avaliaram a utilização da 17P na prevenção do PP. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado utilizaram 250 mg de 17P intramuscular semanalmente em gestantes com antecedente de PP entre 16–20 semanas até 36 semanas de idade gestacional ou até o parto. Após análise estatística secundária, o estudo foi interrompido devido à diferença significativa entre os grupos em relação ao desfecho PP. Trezentas e dez gestantes receberam a 17P e 153 gestantes receberam o placebo. A taxa de PP no grupo da 17P e no grupo placebo foi de 36,3 e 54,9% (RR=0,66; IC95% 0,54–0,81), respectivamente; a taxa de parto antes de 35 semanas no grupo da 17P e no grupo placebo foi de 20,6 e 30,7% (RR=0,67; IC95% 0,48–0,93), respectivamente; e a taxa de parto antes de 32 semanas no grupo da 17P e no grupo placebo foi de 11,4 e 19,6% (RR=0,58; IC95% 0,37–0,91), respectivamente¹³ (A). A utilização do 17P na prevenção do PP em gestantes com antecedente de PP, foi também confirmada em sua eficácia, com o estudo de González-Quintero et al.³¹ (A).

Progesterona natural

A progesterona é chamada de natural porque está presente na natureza – em humanos e animais (ovários, placenta, testículos e adrenal). Os seus precursores (fitosteroides) – ex. estigmasterol, estão presentes nos vegetais, como a soja e o inhame e constituem a principal fonte de produção da progesterona natural comercializada.

A progesterona natural pode ser administrada pela via vaginal ou pela via oral. Os efeitos colaterais da progesterona natural quando se utiliza pela via vaginal são praticamente inexistentes^{14,15} (A). Já, a utilização da progesterona natural micronizada por via oral em altas doses (900–1200 mg) foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado no terceiro trimestre da gestação em 201 pacientes em trabalho de PP com o objetivo de avaliar os efeitos desta sobre o fígado. Observou-se que o grupo que recebeu a progesterona (n=85) apresentava níveis significativamente acima da normalidade no total dos ácidos biliares e nas enzimas hepáticas se comparado com o Grupo Controle (n=116). Não foi encontrada diferença estatística entre a incidência de icterícia ou de prurido entre os grupos. Neste trabalho, conclui-se que a utilização da progesterona natural micronizada em altas doses no terceiro trimestre da gestação por via oral está associada a risco significativo de

colestase³² (A). Entretanto, como será discutido posteriormente, utilizam-se doses menores da progesterona natural micronizada por via oral para a prevenção do PP, logo, evitando os efeitos indesejados descritos.

Após os estudos iniciais com progesterona para a prevenção do parto prematuro nas décadas de 1970 e 1980, o tema foi retomado apenas em 2003, com o estudo de Fonseca et al., que realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado utilizando a progesterona natural (100 mg) ou o placebo por via vaginal em 142 gestantes com feto único e com fatores de risco para PP como: PP prévio, malformação uterina e circlagem cervical na gestação atual. A medicação foi aplicada diariamente à noite entre 24 semanas até 34 semanas de idade gestacional. O grupo que utilizou a progesterona natural foi de 72 pacientes e o placebo foi de 70 pacientes. Neste estudo, a taxa de PP no geral foi de 21,1%; a taxa de PP entre o grupo de progesterona e o grupo placebo foi de 13,8 e 28,5%, respectivamente, $p < 0,05$; e a taxa de partos que ocorreram antes de 34 semanas entre o grupo de progesterona e o grupo placebo foi de 2,7% e 18,5%, respectivamente, $p < 0,05$ ¹⁴ (A). O estudo pioneiro de Fonseca et al.¹⁴ (A) realizado em nosso meio possibilitou uma nova intervenção na prevenção do PP, já que a 17P é de alto custo e não é comercializada no Brasil.

O'Brien et al. realizaram ensaio clínico multicêntrico randomizado, duplo-cego e placebo controlado utilizando a progesterona gel por via vaginal (90 mg) com 659 gestantes com antecedente de PP. Entre 18 a 22 semanas e 6 dias, as pacientes eram randomizadas para a utilização da progesterona gel aplicada preferencialmente pela manhã ou placebo até 37 semanas de idade gestacional ou até o parto ou até a rotura prematura das membranas ovulares. A taxa de parto antes de 32 semanas no grupo da progesterona e no grupo placebo foi de 10 e 11,3%, não houve diferença estatística entre os grupos¹⁵ (A). Uma crítica sobre o trabalho está no uso do gel de progesterona pela manhã quando a paciente estaria em atividade, e deambulando dessa forma haveria a perda da medicação, diminuindo a sua eficácia.

De Franco et al., em avaliação secundária ao trabalho de O'Brien et al., estudaram as pacientes com diagnóstico de colo curto no segundo trimestre e compararam a eficácia da progesterona gel por via vaginal. A medida do colo uterino foi avaliada por meio da ultrassonografia transvaginal com 28 semanas de idade gestacional. Os resultados maternos e neonatais foram avaliados para todas as gestantes com comprimento do colo uterino < 28 mm. O comprimento do colo uterino < 28 mm foi identificado em 46 gestantes: dezoito receberam a progesterona e 27, o placebo. Observou-se que a taxa de PP antes de 32 semanas de idade gestacional foi significativamente menor no

grupo que recebeu a progesterona do que no grupo que recebeu o placebo (0 vs. 29,6%; $p=0,014$). A incidência de admissão dos recém-nascidos na unidade de cuidados intensivos neonatais das pacientes que receberam a progesterona foi menor em relação ao grupo que recebeu o placebo (15,8 vs. 51,9%; $p=0,016$) e aqueles recém-nascidos cujas pacientes apresentavam colo curto e que receberam a progesterona gel permaneceram menos dias internados (1,1 vs. 16,5 dias; $p=0,013$). Houve também uma tendência para menor taxa de síndrome do desconforto respiratório neonatal (5,3 vs. 29,6%; $p=0,060$)¹⁶ (B).

Dessa forma, Hassan et al. realizaram ensaio clínico multicêntrico randomizado, duplo-cego e placebo controlado utilizando a progesterona gel por via vaginal (90 mg) com 458 gestantes com colo curto (10–20 mm) entre 19 a 23 semanas e 6 dias de idade gestacional. As pacientes foram randomizadas para receberem a progesterona gel intravaginal ou o placebo para serem aplicados diariamente pela manhã de 20 a 23 semanas e 6 dias de idade gestacional até 36 semanas e 6 dias de idade gestacional ou até a rotura das membranas ou até o parto. Duzentos e trinta e cinco pacientes receberam a progesterona gel e 233 receberam o placebo. As pacientes que receberam a progesterona gel vaginal tinham menor taxa de parto antes de 33 semanas de idade gestacional do que aquelas que receberam o placebo (8,9 vs. 16,%; $RR=0,55$; $IC95\%$ 0,33–0,92; $p=0,02$). A progesterona gel foi também associada com redução da taxa de PP antes de 28 semanas de idade gestacional (5,1 vs. 10,3%; $RR=0,50$; $IC95\%$ 0,25–0,97; $p=0,04$), antes de 35 semanas de idade gestacional (14,5 vs. 23,3%; $RR=0,62$; $IC95\%$ 0,42–0,92; $p=0,02$), com a síndrome do desconforto respiratório (3,0 vs. 7,6%; $RR=0,39$; $IC95\%$ 0,17–0,92; $p=0,03$), algum evento de morbidade ou mortalidade neonatal (7,7 vs. 13,5%; $RR=0,57$; $IC95\%$ 0,33–0,99; $p=0,04$) e peso ao nascimento <1500 g (6,4 vs. 13,6%; $RR=0,47$; $IC95\%$ 0,26–0,85; $p=0,01$)¹⁷ (A). Logo, corroborando os achados de De Franco et al.¹⁶ (B), a utilização da progesterona gel por via vaginal previne o PP nas gestantes com colo curto mesmo se aplicada pela manhã.

Seguindo essa mesma linha de raciocínio na utilização da progesterona em prevenir o PP em paciente com diagnóstico de colo curto, Fonseca et al. avaliaram o comprimento do colo uterino por meio da ultrassonografia transvaginal em gestantes com idade média de 22 semanas (de 20 a 25 semanas) entre 24.620 gestantes em exame de rotina no pré-natal. Dentre estas pacientes, 413 gestantes (1,7%) tinham o comprimento do colo menor ou igual a 15 mm, e 250 gestantes das 413 foram randomizadas para receber a progesterona natural micronizada (200 mg) ou placebo por via vaginal entre 24 a 34 semanas de idade gestacional administrada à noite. A taxa de parto antes

de 34 semanas de idade gestacional no grupo da progesterona e no grupo placebo foi de 19,2 e 34,4% ($RR=0,56$; $IC95\%$ 0,36–0,86), respectivamente¹⁹ (A).

A progesterona natural micronizada (100 mg) por via oral foi estudada por Rai *et al.* em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado realizada em 150 gestantes com antecedente de PP. A progesterona ($n=75$) ou o placebo ($n=75$) era iniciada entre 18–24 até 36 semanas de idade gestacional e administrada por via oral duas vezes ao dia. A taxa de PP no grupo da progesterona e no grupo placebo foi de 39,2 e 59,5%; $p=0,002$, respectivamente¹⁸ (A). Mínimos efeitos colaterais foram observados entre os grupos sem diferença estatística, provavelmente devido à utilização de doses baixas da medicação, contrário do ocorrido nas gestantes em trabalho de PP que utilizaram altas doses (900–1200 mg)³² (A).

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado com a progesterona natural por via vaginal foi realizado por Cetingoz et al.²⁰ (A). Neste estudo foram incluídas 150 gestações de risco com PP prévio, gestação gemelar e malformação uterina. A progesterona natural micronizada (100 mg) foi utilizada diariamente por via vaginal à noite entre 24 e 34 semanas. O grupo que utilizou a progesterona foi de 80 pacientes e o placebo foi de 70 pacientes. A taxa de PP no grupo da progesterona e no grupo placebo foi de 40 e 57,2%; respectivamente, $p<0,05$; e taxa de parto antes de 34 semanas de idade gestacional no grupo da progesterona e no grupo placebo foi de 8,8 e 24,3%; respectivamente, $p<0,05$. Foi também avaliado separadamente o grupo de pacientes com antecedente de PP (grupo placebo com $n=34$, e no grupo progesterona com $n=37$) sendo que a taxa de PP no grupo placebo e no grupo da progesterona foi de 45,7 e 25% ($OR=2,5$; $IC95\%$ 1,27–5,04; $p<0,05$), respectivamente; e nas gestações gemelares (grupo placebo, $n=28$; e grupo da progesterona, $n=39$), a taxa de PP no grupo placebo e no grupo da progesterona foi de 78,6 e 51,3% ($OR=3,48$; $IC95\%$ 1,16–10,46; $p<0,05$), respectivamente. Nesta avaliação secundária, a progesterona natural preveniu o PP em gestações gemelares, entretanto, o estudo foi avaliado com número pequeno de pacientes. Posteriormente, os ensaios clínicos randomizados utilizando a progesterona na gemelidade para a prevenção do PP serão analisados.

Nos estudos revisados, na utilização do tratamento profilático com a progesterona tanto natural como sintética, as pacientes que se beneficiaram foram as com antecedente prévio de PP espontâneo com história clínica bem documentada e aquelas que apresentaram colo uterino curto avaliado pela ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre de gestação^{2,33,34} (A). Entretanto, há necessidade de realizar mais estudos para avaliar

os benefícios e os efeitos adversos do tratamento com a progesterona na gestação³⁵ (A).

Emprego da progesterona na gemelidade

Hartikainen-Sorri et al. realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado com 77 pacientes com gestação gemelar entre 28 a 33 semanas de idade gestacional. Trinta e nove gestantes utilizaram injeções semanais de 250 mg de 17P e 38 gestantes o placebo até 37 semanas de idade gestacional. Observou-se que a duração da gestação, o peso e o desfecho dos neonatos foram similares em ambos os grupos²¹ (A).

Rouse et al., em ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado avaliaram o efeito da 17P (250 mg) com administração semanal em gestantes gemelares iniciado com 16 a 20 semanas de até 35 semanas idade gestacional. Seiscentos e cinquenta e cinco gestantes foram analisadas (325 no grupo da 17P e 330 no grupo placebo). A taxa de parto antes de 35 semanas de idade gestacional ou óbito fetal no grupo de 17P e no grupo placebo foi de 41,5 e 37,3% (RR=1,1; IC95% 0,9–1,3), respectivamente²² (A).

Em estudo avaliando as gestações trigemelares, Caritis et al. utilizaram o 17P (250 mg) semanalmente em ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado. Iniciou-se a medicação ou placebo com 16–20 semanas de idade gestacional até 35 semanas de idade gestacional. Cento e trinta e quatro pacientes foram analisadas (71 no grupo da 17P e 63 no grupo placebo). A taxa de parto antes de 35 semanas de idade gestacional ou óbito fetal no grupo do 17P e no grupo placebo foi de 83 e 84% (RR=1,0; IC95% 0,9–1,1), respectivamente. Foram também analisadas as taxas de óbito fetal e de parto antes de 28 e 32 semanas que também não houve diferença estatística entre o grupo de 17 P e o grupo placebo²³ (A).

Norman et al. realizaram ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado utilizando diariamente a progesterona em gel (90 mg) ou placebo por via vaginal em 247 pacientes com gestação gemelar em cada grupo. A medicação ou o placebo era iniciado com 24 semanas até 34 semanas de idade gestacional. O desfecho analisado foi o parto antes de 34 semanas de idade gestacional ou óbito fetal. A taxa de parto antes de 34 semanas de idade gestacional ou óbito fetal no grupo da progesterona e no grupo placebo foi de 24,7 e 19,4% (OD=1,36; IC95% 0,89–2,09; p=0,16), respectivamente²⁴ (A).

Briery et al. realizaram ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado em 30 pacientes com gestação gemelar utilizando 17P. Dezesesseis pacientes utilizaram a 17P (250 mg intramuscular semanalmente) e 14 pacientes o placebo. Iniciou-se a medicação ou o placebo com 20–30 semanas de idade gesta-

cional até 34 semanas de idade gestacional. A incidência de PP (p=0,980) e rotura prematura de membranas ovulares (p=0,525) foi semelhante entre os grupos. A idade gestacional no parto também foi similar entre o grupo da 17P (33,9 semanas) versus o grupo do placebo (33,1 semanas; p=0,190) como a incidência de PP <35 semanas (44 vs. 79%; p=0,117)²⁵ (A).

Combs et al. realizaram ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado em 160 pacientes com gestação gemelar utilizando 17P (250 mg IM semanalmente) ou placebo. Foi iniciada a medicação ou o placebo com 16–24 semanas de idade gestacional até 34 semanas de idade gestacional. A média da idade gestacional no parto não foi modificada pela 17P em relação ao uso do placebo (35,3 vs. 35,9 semanas; p=0,10), mas uma diferença de três dias na mediana da idade gestacional favoreceu o uso do placebo (p=0,02). Não houve óbito perinatal com o uso do 17P ou com o uso do placebo²⁶ (A).

Rode et al. realizaram ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado em 677 pacientes com gestação gemelar utilizando 200 mg de progesterona natural micronizada ou placebo por via vaginal. A medicação ou o placebo foi iniciada entre 20–24 semanas até 34 semanas de idade gestacional. A incidência de parto antes de 34 semanas de idade gestacional foi de 15,3% no grupo da progesterona e 18,5% no grupo placebo (IC95% 0,5–1,2)²⁷ (A).

Todos os trabalhos utilizando a 17P ou a progesterona natural micronizada ou em gel não conseguiram prevenir o PP em gestações múltiplas. Provavelmente, o mecanismo fisiopatológico que desencadeia o PP nesse grupo de pacientes seja diferente do grupo de gestantes com feto único. Entretanto, como discutido anteriormente, as pacientes que se beneficiaram com a profilaxia utilizando a progesterona são as com antecedente prévio de PP espontâneo com história clínica bem documentada e aquelas que apresentam colo uterino curto avaliado pela ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre de gestação^{2,33,34} (A).

Dessa forma, Klein et al. realizaram análise secundária do estudo de Rode et al. e avaliaram as pacientes gemelares de alto risco que apresentavam comprimento do colo ≤ 10 percentil nas gestações entre 20–24 semanas de idade gestacional ou com história de PP espontâneo antes de 34 semanas de idade gestacional ou abortamento após 12 semanas de idade gestacional. Em 72 (10,6%) das 677 pacientes que participaram do estudo de Rode et al. foram consideradas de alto risco, incluindo 47 pacientes com comprimento do colo ≤ 10 percentil, 28 pacientes com história de PP ou abortamento tardio, e três pacientes apresentavam ambos os critérios. Observou-se que a idade gestacional média no parto não apresentava diferença significativa entre o grupo que recebeu a progesterona ou o

placebo das pacientes com colo curto ($34,3\pm 4,1$ vs. $34,5\pm 3,0$ semanas; $p=0,87$) ou naquelas com história de PP ou abortamento tardio ($34,6\pm 4,2$ vs. $35,2\pm 2,7$ semanas; $p=0,62$)²⁸ (B). Novamente, nas gestantes gemelares, mesmo nos casos de colo curto ou de antecedente de PP ou abortamento tardio quando utilizada a progesterona natural micronizada, não se conseguiu prevenir o PP.

Conclusões

De acordo com os estudos avaliados, concluímos que para as gestantes de risco para PP, principalmente aquelas com antecedente de PP e/ou com colo curto avaliado no segundo trimestre e feto único há benefício no uso de:

- 250 mg de 17P intramuscular semanalmente iniciado com 16–20 semanas até 36 semanas de idade gestacional;

- Uso diário por via vaginal (100 mg) da progesterona natural iniciado com 24 semanas até 34 semanas de idade gestacional;
- Uso diário por via oral (100 mg) da progesterona natural duas vezes ao dia iniciado com 24 semanas até 36 semanas de idade gestacional;
- Nas gestantes com colo curto (<15 mm), uso diário de 200 mg de progesterona por via vaginal iniciado com 24 semanas até 34 semanas de idade gestacional.
- Nas gestantes com colo curto (10–20 mm), uso diário de 90 mg de progesterona gel por via vaginal iniciado com 20–23 semanas e seis dias até 36 semanas e seis dias de idade gestacional.

Na gemelidade, o uso do 17P, da progesterona natural micronizada e em gel pela via vaginal não demonstraram benefícios na redução da taxa de PP.

Leituras suplementares

- Vidaeff AC, Ramin SM. Management strategies for the prevention of preterm birth. Part I: Update on progesterone supplementation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(6):480-4.
- da Fonseca EB, Bittar RE, Damião R, Zugaib M. Prematurity prevention: the role of progesterone. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(2):142-7.
- Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(3):562-7.
- Rades E, Bittar RE, Zugaib M. Determinantes diretos do PP eletivo e os resultados neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(8):655-62.
- Bittar RE, Pereira PP, Liao AW, Fittipaldi FS. Prematuridade. In: Zugaib Obstetrícia. Barueri: Manole; 2012. p. 679-702.
- Csapo AI. The onset of labour. *Lancet.* 1961;2(7197):277-80.
- Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):763-72.
- Guoyang Luo, Abrahams VM, Tadesse S, Funai EF, Hodgson EJ, Gao J, et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci.* 2010;17(6):532-9.
- Bunduki V, Cabar FR, Nomura RMY. Endocrinologia e imunologia da gestação. In: Zugaib Obstetrícia. Barueri: Manole; 2012. p. 97-118.
- Papiernik-Berkhauer E. RCT of the new drug to prevent preterm birth in high-risk pregnant women for prematurity, Series IV, edition Schering; 1970. p. 65-68.
- Johnson JW, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med.* 1975;293(14):675-80.
- Yemini M, Borenstein R, Drazan E, Apeiman Z, Mogilner BM, Kessler I, Lancet M. Prevention of premature labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(5):574-7.
- 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. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003;349(13):1299.
- Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):419-24.
- O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):687-96.
- DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fousey S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):697-705.
- 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.
- Rai P, Rajaram S, Goel N, Ayalur Gopalakrishnan R, Agarwal R, Mehta S. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(1):40-3.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
- Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(3):423-9.
- Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1980;56(6):692-5.
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007;357(5):454-61.
- Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Momirova V, Spong CY, et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 1):285-92.
- Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9680):2034-40.
- Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, Martin RW, Chauhan SP, Magann EF, et al. Progesterone does not prevent preterm births in women with twins. *South Med J.* 2009;102(9):900-4.
- Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:221.e1-8.

27. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A, PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):272-80.
28. Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A, PREDICT Group. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):281-7.
29. U.S. Food and Drug Administration. FDA Statement on Makena [Internet]. 2011 Mar 30 [updated 2012 Jan 01; cited 2012 Apr]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm249025.htm>
30. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Makena price reduction is inadequate [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2012 Apr]. Available from: http://www.acog.org/About_ACOG/News_Room/News_Releases/2011/Makena_Price_Reduction_Is_Inadequate
31. González-Quintero VH, de la Torre L, Rhea DJ, Tudela CM, Vazquez-Vera E, Desch C, et al. Impact of prior gestational age at preterm delivery on effectiveness of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):257.e1-5.
32. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, et al. Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy. *Contracept Fertil Sex.* 1997;25(2):165-9.
33. Fonseca EB, Bittar RE, Tosta K, Zugaib M. Progesterona e prevenção do parto prematuro: aspectos atuais. *Femina.* 2008;36(12):771-7.
34. 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.
35. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, Issue 03, Art. No. CD004947. DOI: 0.1002/14651858.CD004947.pub1