

Eficácia da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro gemelar: revisão sistemática

Progesterone efficacy for twin preterm labor prevention: a systematic review

Adila Moura de Alencastro Amorim¹
Lohana Ribeiro da Silva¹
Luiza Emylce Pelá Rosado²

Palavras-chave

Progesterona
Nascimento prematuro
Gêmeos

Keywords

Progesterone
Premature birth
Twins

Resumo

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia do uso da progesterona em reduzir o parto pré-termo na gravidez gemelar no período de 1994 até 2014. Segundo critérios pré-estabelecidos, foram incluídos dez artigos, com um total de 3.432 gestantes de gêmeos randomizadas para tratamento com progesterona *versus* placebo ou nenhum tratamento, entre os quais somente um estudo demonstrou algum benefício, mas com amostragem muito pequena. Concluímos, com o presente estudo, que as evidências não comprovam a eficácia da progesterona na prevenção de parto prematuro gemelar, em geral. São necessários estudos com maior número de gestantes gemelares que tenham fatores de risco para parto prematuro, tais como aquelas com colo curto e/ou história de parto prematuro prévio.

Abstract

The goal of our study was to make a systematic review of randomized controlled trials that analyzed the efficacy of progesterone to reduce preterm birth in twin pregnancies published from 1994 to 2014. According to predetermined criteria, ten studies were included, with a total of 3,432 pregnant woman with twins randomized either to treatment with progesterone *versus* placebo or no treatment, among which only one study showed benefits, but with a very small sample. We conclude, from this study, that there is no evidence that progesterone prevents twin preterm birth, in general. More studies, that focus the use of progesterone in high risk twin pregnancies, such as short cervix or/and preterm birth history, are required.

Estudo realizado no Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Médica pela da PUC/GO – Goiânia (GO), Brasil.

²Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal de Goiás (UFGO). Professora Adjunta de Reprodução Humana do Departamento da PUC/GO – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Luiza Emylce Pelá Rosado – Rua 5-A n 130, C-301, Setor Aeroporto – CEP: 74075-210 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: luizahmi@terra.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Nos EUA, há dados que mostram um crescimento de 76% da gestação gemelar entre os anos de 1980 e 2011, alcançando uma média de 33,2 partos gemelares/1000 partos¹ (B). A gemelaridade é responsável por cerca de 2 a 4% de todos os nascimentos, sendo que, destes, 50% são prematuros e 9% do total de gestações gemelares ocorrem com menos de 32 semanas de idade gestacional (IG), o que está de acordo com dados nacionais²⁻⁴ (C). O aumento da gemelaridade acompanha o maior percentual de gestações em faixas etárias mais elevadas, nos últimos 30 anos⁵ (C). São citados como principais fatores a escolha da mulher em postergar sua primeira gestação e a utilização de drogas indutoras da ovulação, principalmente nos programas de fertilização *in vitro*⁶ (B).

As complicações do nascimento prematuro não são limitadas ao período neonatal, como a retinopatia da prematuridade, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, distúrbio respiratório e sepse; elas também podem constituir em morbidades em longo prazo, como desenvolvimento neuropsicológico anormal na primeira infância e baixo rendimento escolar^{7,8} (B).

É descrito que a progesterona exerce um importante papel na prevenção do parto prematuro pela manutenção da quiescência uterina na segunda metade da gestação, por meio de mecanismos como: diminuição dos receptores de estrogênio, receptores beta2 e receptores de ocitocina; diminuição do cálcio livre intracelular; inibição da resposta inflamatória e da apoptose na membrana amniótica ou pela inibição da maturação cervical precoce^{9,10} (A,B).

A progesterona apresenta meia-vida curta na circulação materna. Quando o corpo lúteo ou o sinciciotrofoblasto 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 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 fígado¹⁰ (B).

A progesterona pode ser administrada por via oral; vaginal na forma em gel, supositórios, óvulos ou em pessários contendo progesterona micronizada natural; ou então via intramuscular, na forma de um composto denominado

caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (17P, ou progesterona sintética). Recentes evidências têm mostrado que a suplementação realizada no segundo ou terceiro trimestre de gestação reduz significativamente o risco de parto prematuro em gestações de alto risco, especialmente em mulheres com gestações únicas associadas a colo curto com 23 semanas de gestação, história de parto prematuro prévio, ou ambos¹¹ (A). Entretanto, o mesmo efeito não pode ser extrapolado para as gestações gemelares⁹ (A).

Tendo em vista a escassez de evidências sobre o melhor manejo para redução do trabalho de parto prematuro na gestação gemelar, essa revisão tem o propósito de elucidar se há vantagens na utilização da progesterona com o objetivo de se alcançar um menor percentual de partos prematuros, o que possibilitaria uma conseqüente redução da morbimortalidade neonatal na gestação múltipla.

Metodologia

Para atingir nosso objetivo foi realizada uma revisão sistemática dos artigos publicados nos últimos vinte anos que analisaram a utilização da progesterona para a prevenção de parto prematuro e/ou melhoria dos resultados perinatais na gestação gemelar. A busca por referências foi realizada por meio de exploração de bancos de dados das seguintes bases: Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline-PubMed), SciELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Central Cochrane, Bireme, *Science Direct*, além de um levantamento das referências dos artigos considerados relevantes. Os seguintes unitermos foram utilizados na pesquisa nas bases já citadas: “progesterone”, “premature birth” e “twins”, e suas respectivas traduções para o português.

Os critérios de inclusão foram: estudos randomizados controlados que utilizaram progestagênio injetável ou progesterona micronizada (oral, óvulos, supositórios ou em pessários) *versus* placebo ou nenhum tratamento, publicados nos últimos 20 anos (1994 a 2014), nos idiomas português, espanhol ou inglês. Não foram incluídos aqueles estudos que não estavam indexados às bases de dados e à biblioteca geral da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO),

Na primeira busca nas bases de dados, foram identificados 26 artigos; dos quais 12 foram encontrados no Pubmed, 1 na Cochrane, 6 na Bireme e 7 no Science Direct. Entre eles, 14 não se referiam ao tema proposto — como, por exemplo, estudo sobre colestase hepática, biometria e peso ao nascimento, níveis séricos de progesterona/ progestagênios e aqueles

que se reportavam ao parto prematuro sem distinção do tipo de gestação (única ou gemelar) —, restando, portanto, 12 artigos. Desses, 8 artigos não atendiam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Assim, somente 4 artigos foram incluídos através da busca inicial, como pode ser visto na Figura 1. Além destes, houve a inclusão de mais sete artigos encontrados por meio da leitura de referências julgadas relevantes, sendo que um artigo não foi encontrado, logo, seis artigos se ajustaram aos critérios de inclusão e exclusão acima descritos. Desta forma, incluímos um total de 10 artigos, e através deles chegamos a um somatório de 3.432 gestantes de gêmeos randomizadas.

Os seguintes dados foram utilizados para a descrição e análise dos artigos: país de origem, ano da publicação, alocação dos sujeitos da pesquisa, tratamento duplo-cego, tipo de intervenção, drogas utilizadas, desfechos principais e secundários e resultados estatísticos, dados estes colocados, na maioria, em tabelas.

Foi realizada uma classificação dos estudos incluídos, baseada nos critérios sugeridos no curso de revisão sistemática da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Os estudos foram classificados em categorias A, B, C, D, de acordo com o sigilo da alocação. Foram incluídos somente estudos de categoria A e B¹².

Segundo normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), pelo fato de ser um artigo de revisão, não houve

necessidade de aplicação desse protocolo ao Comitê de Ética em Pesquisa¹³.

Resultados e Discussão

Em gestações únicas é observado que injeções intramusculares de 17P aplicadas semanalmente reduzem o risco de parto prematuro em mulheres com parto pré-termo prévio e a utilização da progesterona micronizada atua da mesma forma em mulheres com colo curto demonstrado à ultrassonografia transvaginal (USTV)¹¹ (A). No entanto, esses achados não têm sido replicados quando se refere às gestações gemelares. Não se sabe ao certo se tal fato seja devido à escassez de evidências sobre o assunto, ou à pouca representatividade dos estudos encontrados até então, pois nem sempre utilizaram amostra com poder suficiente para aplicar tal conhecimento à população de gestantes gemelares geral¹⁴ (B). Até 2007, existia apenas um ensaio clínico randomizado que investigou o efeito do progestagênio no tratamento de gestações gemelares, realizado em 1980 por Hartikainen-Sorri et al.¹⁵, o qual não observou redução na frequência de parto prematuro entre as gestações gemelares. Entretanto, a amostra foi relativamente pequena, composta por apenas 77 mulheres. Outro ponto digno de nota seria a idade gestacional em que o tratamento foi iniciado, por volta da 28^a a 33^a semana, considerado tardio para um possível efeito do medicamento¹⁵ (A).

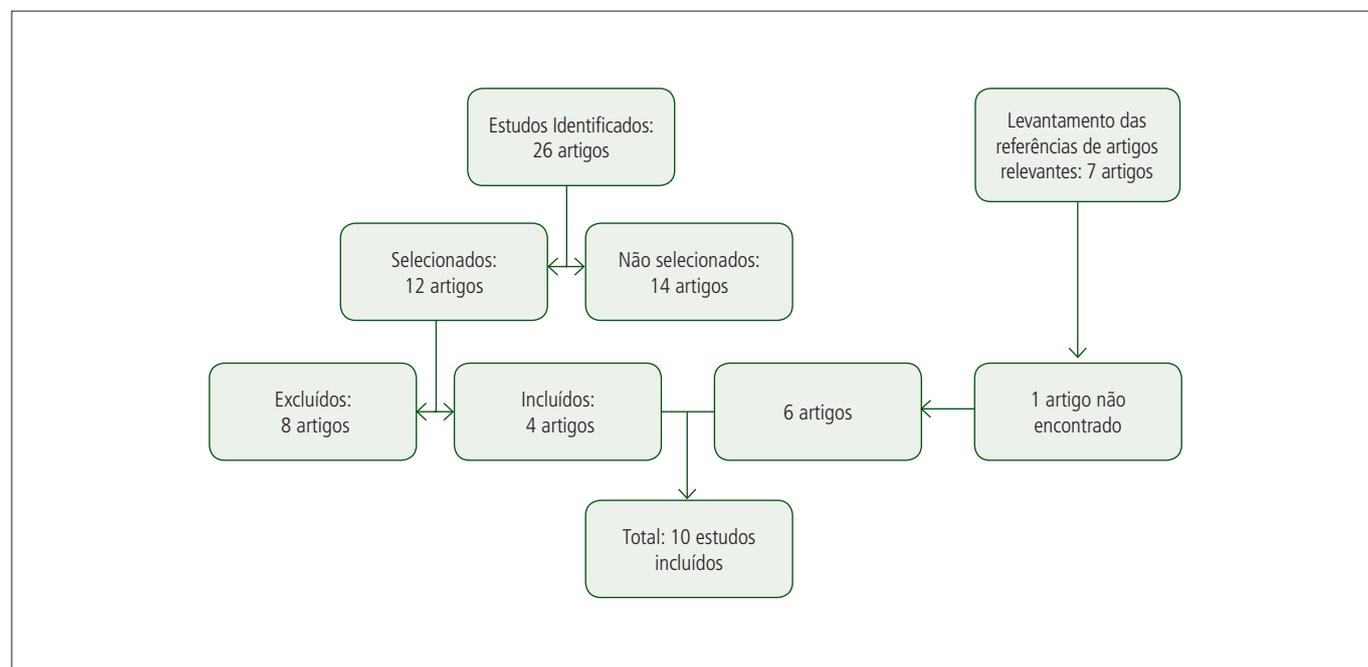


Figura 1 - Identificação e seleção dos estudos

No presente estudo, foram selecionados dez ensaios clínicos randomizados, seguindo os critérios de inclusão previamente descritos. Como é apresentado na Tabela 1, quatro estudos compararam o uso da 17P com o placebo ou nenhum tratamento¹⁶⁻¹⁹ (A). Na Tabela 2, é visto como foram analisados seis estudos que compararam o uso de progesterona tópica em gel, óvulo ou pessário, comparados com placebo²⁰⁻²⁵ (A,B,A,A,B,A). Não foi encontrado nenhum estudo que utilizou progesterona via oral no intuito de prevenir o parto prematuro gemelar. Um dos estudos não se

encontrou disponível, seja via biblioteca, internet ou e-mail enviado ao autor.

No estudo de Rouse et al.¹⁶, o desfecho principal analisado foi a presença de parto ou óbito fetal antes de 35 semanas de IG, não se observando diferença significativa entre os grupos (41.5% 17P *versus* 37.3% placebo; RR=1,1; IC95% 0,9–1,3). Dentre os desfechos secundários também não foi observada significância estatística¹⁶ (A).

Estudo de Combs et al.¹⁷ incluiu gestações gemelares dicoriónicas e diamnióticas, não sendo excluídas mulheres

Tabela 1 - Características e resultados dos ensaios clínicos randomizados envolvendo gestantes de gemelares, que usaram injeções intramusculares de caproato de 17- α -hidroxiprogesterona

Autor/ ano/ local	Com 17P (n)	Sem 17P/Pb (n)	Intervenção	IG de início e término da intervenção (Se)	Desfecho principal	Resultados com 17P	Resultado sem 17P	Diferença de Risco (IC95%)
Rouse et al., 2007, EUA ¹⁶	327	334	250 mg de 17P <i>versus</i> placebo	16/20–35	Parto ou óbito fetal antes de 35 Se de gestação	41,5%	37,3%	RR=1,1 (0,9–1,3);
Combs et al., 2011, EUA ¹⁷	160	80	250 mg de 17P <i>versus</i> placebo	16/24–34	Morbidade neonatal composta	14,0%	12,0%	OR=1,2 (0,6–2,5)
Lim et al., 2011, Holanda ¹⁸	327	326	250 mg de 17P <i>versus</i> placebo	16/20–36	Eventos adversos neonatais	16,0%	12,0%	OR=1,34 (0,95–1,89)
Senat et al., 2013, França ¹⁹	82	83	1.000 mg de 17P <i>versus</i> nenhuma intervenção	24–31	Tempo de randomização até o parto	45 dias	52 dias	p=0,09*

Pb: placebo; 17P: caproato de 17- α -hidroxiprogesterona; OR: Odds Ratio; RR: Risco relativo; Se: semanas de gestação; IG: idade gestacional; *não descreveu OR

Tabela 2 - Características e resultados dos ensaios clínicos randomizados envolvendo gestantes de gemelares, que usaram progesterona vaginal, em gel, supositório ou por pessário *versus* placebo.

Autor/ ano/ local	Pg (n)	Pb (n)	Intervenção	IG de início e término da intervenção (Se)	Desfecho Principal	Resultado Pg	Resultado Pb	Diferença de Risco (IC95%)
Norman et al., 2009, Reino Unido ²¹	250	250	Gel vaginal de Pg 90 mg ou Pb	24–34	Parto ou óbito intrauterino < 34 Se	24,7%	19,4%	OR=1,36 (0,89–2,09)
Cetingoz et al., 2011, Turquia ²²	39	28	Óvulo com 100 mg de Pg micronizada ou Pb	24–34	Parto antes de 37 Se	51,3%	78,6%	OR=3,49 (1,16–10,46) ^y
Rode et al., 2011, Dinamarca e Áustria ²³	334	343	Pessários de Pg 200 mg ou Pb	20/24–34	Parto antes de 34 Se	15,3%	18,5%	OR=0,8 (0,5–1,2)
Serra et al., 2012, Espanha ²⁴	98 ^A	98 ^B	Pessários de Pg de 200 ou 400 mg ou Pb	20–34	Parto antes de 37 Se	47,4%*	49,0%	p=não significante [#]
Aboulghar et al., 2012, Egito ²⁵	49	42	Supositório de Pg vaginal 400 mg ou Pb	18/24–37	Parto antes de 34 Se	16,3%	23,8%	OR=0,62 (0,2–1,76)
Wood et al., 2012, Canadá ²⁶	42	42	gel vaginal de Pg 90 mg ou Pb	16/20–35	Idade gestacional no parto	36Se+3d	36Se+2d	p=0,585 [#]

A: 200 mg; B: 400 mg; Se: semanas de gestação; Pg: progesterona; Pb: Placebo; IG: idade gestacional; *progesterona 200 mg (44%) e progesterona 400 mg (45,4%); ^yResultado referente ao placebo; [#]Não descreve OR; d: dias

com histórico de parto prematuro, mulheres que tiveram redução fetal em gestação múltipla, ou aquelas que foram submetidas à cerclagem cervical profilática. O desfecho principal desse estudo foi um conjunto de complicações neonatais, definido como pelo menos um dos seguintes itens: morte perinatal (natimorto, morte neonatal ou aborto), síndrome da angústia respiratória, uso de oxigênio nos primeiros 28 dias de vida, sepse neonatal com hemocultura positiva, hemorragia intraventricular (grau 3 e 4), leucomalácia periventricular, enterocolite necrotizante com necessidade de cirurgia, retinopatia da prematuridade ou asfixia do recém-nascido. O desfecho principal foi semelhante em relação ao grupo que usou 250 mg de 17P semanalmente e o grupo placebo. Não houve diferença significativa em relação à IG média (35,3x35,9). Além disso, também não houve diferença quanto à incidência de parto antes de 37 semanas (71 *versus* 59%) e tão pouco distinção quanto ao resultado primário (14 *versus* 12%)¹⁷ (A).

De forma semelhante ao estudo anterior, no de Lim et al.¹⁸, a média da idade gestacional no parto foi de 35,4 semanas no grupo 17P e 35,7 semanas no grupo de placebo. Ou seja, o tratamento com 17P não reduziu o parto prematuro. Neste estudo, 81% (n=542) das mulheres realizaram a medida do comprimento cervical e 2,4% (n=13) o apresentou inferior a 25 mm. Na análise deste subgrupo não se demonstrou efeito da 17P em relação à redução do parto prematuro, dados não apresentados em tabela. Em conclusão, este estudo também não confirma que o 17P possa reduzir morbidade neonatal ou nascimento prematuro em gestações múltiplas¹⁸ (A).

Segundo Senat et al.¹⁹, que, em sua pesquisa, incluiu apenas gestantes gemelares assintomáticas com medida cervical inferior a 25 mm, não se observou diferença estatística entre o uso de 17P e nenhuma intervenção. Entre os desfechos secundários analisados, somente um apresentou diferença significativa, que foi a taxa de parto prematuro antes de 32 semanas de gestação. Esta se apresentou significativamente maior no grupo que utilizou as injeções intramusculares da 17P (29 *versus* 12%; RR=2,41; IC95% 1,18–5,31; p=0,007). Digno de nota, também, foi uma maior tendência de morbidade neonatal no grupo da intervenção. Apesar do estudo não ter apresentado poder suficiente para detectar qualquer diferença significativa entre os resultados neonatais, essa alta morbidade talvez tenha sido devido à maior taxa de prematuridade abaixo de 32 semanas no grupo da intervenção¹⁹ (A). Em relação à dose utilizada de 1.000 mg semanais do progestagênio, os autores supunham

que maiores doses poderiam ser necessárias para inibir o processo patológico de amadurecimento cervical em curso e se apoiaram em estudo que sugeria que a dose utilizada em gestações únicas poderia ser insuficiente para as gemelares, frente ao grande volume de distribuição encontrado nesse tipo de gestação; entretanto, esta hipótese não pode ser confirmada^{19,20} (A,B).

Ainda segundo os autores, uma das possíveis explicações para o aumento do parto prematuro no grupo da intervenção seria o efeito contrátil adjuvante do óleo de castor na gestação, substância esta utilizada como veículo na preparação do 17P e nas injeções de placebo. Tem sido reportado aumento importante da contratilidade miometrial em soluções com este veículo, o que pode ter interferido nos resultados obtidos com o uso deste tipo de formulação²⁶ (B).

Segundo estudo complementar ao de Rouse et al.¹⁶, ao se analisar a relação entre concentrações de 17P, a IG no parto gemelar e marcadores de trabalho de parto (17 hidroxiprogesterona; progesterona; proteína C reativa – PCR, e o Hormônio liberador de corticotrofina – CRH), foi observado que mulheres com maiores concentrações de 17P tiveram seu parto com idade gestacional mais precoce (p<0,001), concluindo que o uso de 17P poderia ter impacto negativo na idade gestacional do parto gemelar²⁷ (B).

Os resultados acima nos fazem remeter à reflexão de que, além de não apresentar efeitos positivos em relação ao parto prematuro gemelar e aos seus resultados perinatais, o uso do 17P pode inclusive ser prejudicial aos mesmos (Tabela 1).

Na Tabela 2 observamos os estudos que compararam a progesterona tópica *versus* o placebo. No estudo STOPPIT²¹ (n=494), a utilização de 90 mg de progesterona vaginal em gel não apresentou diferença em relação ao placebo, quanto ao resultado principal esperado: 61/247 (24,7%) *versus* 48/247 (19,4%) (OR=1,36; IC95% 0,89–2,09; p=0,16). Além disso, o estudo relata que a resposta ao tratamento não diferiu em relação à corionicidade da gestação (monocoriônica *versus* dicoriônica), apesar de sugerir uma tendência de aumento do trabalho de parto abaixo de 34 semanas nas gestações dicoriônicas em associação com uso de progesterona; porém, sem significância estatística (p=0,056). O autor faz um questionamento acerca da dose empregada, sugerindo que esta pode ter sido insuficiente e propôs à época outros estudos para esclarecer essa hipótese²¹ (A).

O estudo de Cetingoz et al.²² avaliou gestantes de alto-risco para trabalho de parto prematuro (TPP), incluindo gestações únicas e gemelares (n=67). Neste subgrupo, observou-se que o uso de progesterona foi eficaz em prevenir

o trabalho parto prematuro (51,3 *versus* 78,6%; $p=0,043$). Entretanto, este estudo tem como limitação o tamanho da amostra e a metodologia de randomização, que não permitiu equiparar o subgrupo dos gemelares ($n=39$ *versus* $n=28$), além do fato de não haver diferença entre os grupos, em relação à ocorrência de parto inferior a 34 semanas (10,3% progesterona *versus* 25% placebo; $p=0,20$)²² (B), dados não mostrados em tabela.

No estudo PREDICT²³, com 677 participantes, além do estudo principal, também foi realizado um estudo secundário que avaliou o efeito da medicação num subgrupo composto por 72 gestantes gemelares de alto risco (10,6%), seja por comprimento cervical menor que 3 cm, TPP prévio abaixo de 34 semanas ou abortamento tardio, registrado em outra publicação²⁸ (B). A idade gestacional ao parto foi em média de 252 dias no grupo da progesterona e 251 no grupo placebo, não havendo diferença estatística entre os grupos, exceto pelo risco de cesárea de emergência, que foi reduzido no grupo da progesterona (32,8 *versus* 41,7%; OR=0,7; IC95% 0,5–0,9), o que necessitaria maior investigação para ser explicado. Também não foram encontradas diferenças em relação aos desfechos secundários nem quanto aos efeitos colaterais, dados não especificados em tabela²³ (B). Além disso, foi relatada, em concordância com Norman et al.²¹, uma tendência de benefício da progesterona nas gestações monocoriônicas em relação às dicoriônicas, o que requer outros estudos ou meta-análise²¹ (A).

Serra et al.²⁴ incluiu 290 gestantes e comparou dois esquemas de progesterona em pessários contendo 200 e 400 mg da medicação ou placebo. Os pesquisadores mediram rotineiramente o comprimento do colo entre 20 e 24 e com 28 semanas, mas os resultados foram semelhantes entre os três grupos, não se observando redução do parto prematuro. Este estudo relatou maior incidência de colestase intrahepática, com prurido generalizado, entre as mulheres tratadas com a progesterona, com tendência a ser dose dependente (0 *versus* 1 *versus* 5%), porém sem diferença estatística²⁴ (A). Outros estudos também demonstram aumento de risco de colestase intrahepática em associação com tratamento com progesterona oral durante o segundo e terceiro trimestres de gestação¹¹ (A).

Assim como o estudo anterior²⁴, o ensaio clínico de Aboulghar et al.²⁵ não teve como intenção analisar somente a gravidez gemelar, mas, dentro de seu estudo, destinou uma pequena parcela da discussão para este assunto. Assim, randomizou 306 mulheres gestantes que realizaram fertilização *in vitro*, das quais 49 do Grupo da Progesterona e 42 do Grupo Placebo

eram grávidas de gêmeos. Não houve uso de progesterona por nenhuma paciente no período anterior à randomização. Em relação ao desfecho principal do estudo, não houve diferença significativa entre os grupos dentro da subanálise para as gestações gemelares (OR=0,86; IC95% 0,36–2,00). Esse resultado encontrado pode ser devido ao insuficiente tamanho da amostra envolvida no estudo ($n=91$), apesar de ser conhecido que o poder estatístico de uma subanálise nos ensaios clínicos é menor do que da análise principal, ou o desfecho primário do estudo²⁵ (B).

Ainda no grupo de estudos que avaliou a progesterona vaginal, Wood et al.²⁹ foi um que analisou tal substância em gel comparando com um grupo placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao resultado principal em semanas ($p=0,585$), ainda que, no segundo grupo, 7 participantes (17%) apresentassem história de TPP prévio, em contraste com nenhuma participante do grupo de intervenção. Em relação aos resultados secundários maternos, não houve diferença estatisticamente significativa entre parto abaixo de 35 ou de 37 semanas de IG, apesar de terem ocorrido mais casos no grupo placebo: 31 *versus* 36% e 60 *versus* 64%, respectivamente. Quanto à análise secundária dos resultados dos recém-nascidos, o percentual de neonatos com necessidade de ventilação não foi diferente entre os grupos; entretanto, o tempo de permanência em ventilação assistida, sim: 2 *versus* 1 dia ($p=0,034$), dados não relatados em tabela²⁹ (A).

Em contraste com os demais estudos acerca do uso da progesterona vaginal, foi visto que Wood et al.²⁹ optaram por um período de intervenção mais precoce, compatível com o tempo em que as mudanças cervicais ocorrem nas gestações gemelares, entre 16 a 20 semanas de IG. Talvez seja esse um dos motivos que os maiores ensaios clínicos dessa revisão (PREDICT²³ e STOPPIT²¹), não tenham conseguido demonstrar efeitos benéficos da intervenção com progesterona na prevenção do TPP gemelar, apesar do ensaio clínico em questão também não ter mostrado eficácia²⁹ (A).

Apesar de alguns autores acreditarem que o TPP nas gestações gemelares esteja mais fortemente associado à sobredistensão uterina, com conseqüente maior contratilidade das fibras do miométrio, quando comparada a problemas cervicais, faltam ensaios clínicos randomizados com uma amostragem mais adequada e em gestantes selecionadas, como as que sabidamente apresentam comprimento cervical curto ou história de parto prematuro prévio, em busca de melhores resultados na redução da incidência do parto prematuro nesse tipo de gestação.

Em consonância com nossos resultados, recente meta-análise (n=3.768) de Schuit et al.³⁰, que reavaliou os dados individuais das participantes juntamente aos autores principais e incluiu 13 ensaios clínicos randomizados, 1 não publicado, demonstrou que o tratamento da progesterona nas gestações gemelares, em geral (independente da via de administração), não reduziu o risco de parto prematuro ou de resultados perinatais adversos em comparação com o controle. Entretanto, na análise do subgrupo de mulheres com colo curto, ao contrário do que ocorre com a da 17P, a progesterona vaginal teve resultado favorável significativo em relação ao TPP nas mulheres com colo menor ou igual a 25 mm na randomização (p=0,0060); com colo curto com IG abaixo de 24 semanas (p=0,0055) e aquelas com trabalho de parto prematuro prévio (p=0,0013). Neste subgrupo, houve melhoria dos resultados perinatais adversos com progesterona vaginal em comparação com o controle naquelas com colo menor ou igual a 25 mm na randomização (15/56 *versus*

22/60; RR=0,57; IC95% 0,47–0,70; NNT=10) e antes de 24 semanas de gestação (14/52 *versus* 21/56; RR=0,56; IC95% 0,42–0,75; NNT=9,5), sugerindo que pode haver benefício da progesterona vaginal para uma subpopulação de gestantes gemelares de alto risco³⁰ (A).

Conclusão

Esta revisão sistemática demonstra que, até o momento, não há evidências científicas que indiquem o uso de progesterona regular em mulheres grávidas de gêmeos com objetivo de evitar o parto prematuro ou reduzir a morbimortalidade neonatal.

Diante da importância do tema, é sugerida a produção de estudos randomizados específicos e com amostragem adequadas, utilizando a progesterona vaginal em mulheres com gestação gemelar de alto risco para parto prematuro com aquelas com colo uterino curto e/ou história de parto prematuro prévio.

Leituras suplementares

- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Mathews TJ. Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;62(1):1-69.
- Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):156-61.
- Schaaf JM, Mol BW, bu-Hanna A, Ravelli AC. Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *BJOG*. 2011;118(10):1196-204.
- DATASUS - SINASC Nascimentos por ocorrência por Unidade da Federação no ano de 2013. [cited 2014 Nov. 02]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/pnvuf.def>
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief*. 2012;1(80):1-8.
- Ananth CV, Joseph KS, Smulian JC. Trends in twin neonatal mortality rates in the United States, 1989 through 1999: influence of birth registration and obstetric intervention. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1313-21.
- Buck GM, Msall ME, Schisterman EF, Lyon NR, Rogers BT. Extreme Prematurity and school outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(4):324-31.
- Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age. The Collaborative Project On Preterm and Small for gestational Age Infants (POPS) in the Netherlands. *Lancet*. 1991;338(8758):33-6.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progesterone agents to prevent preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):273-9.
- Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2366-74.
- Rode L, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(2):273-283.
- Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Curso de revisão sistemática e metanálise [internet] [cited 2014 Nov. 02]. Available from: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise/conteudo/valida.php>.
- Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):83-9.
- Brubaker SG, Gyamfi C. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth in Twin Gestations. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):190-4.
- Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in 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.
- Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):221.e1-8.
- Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, Bernardus RE, Duvekot JJ, Erwich JJ, et al. 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):513-20.
- Senat MV, Porcher R, Winer N, Vayssière C, Deruelle P, Capelle M, et al. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):194.e1-8.
- Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology*. 1965;26:393-9.
- 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.
- 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.
- Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(3):272-80.
- Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG*. 2013;120(1):50-7.

25. Aboulghar MM, Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI. The use of vaginal natural progesterone for prevention of preterm birth in IVF/ICSI pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(2):133-8.
26. O'Sullivan MD, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):453.e1-4.
27. Caritis SN, Simhan HN, Zhao Y, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, et al. Relationship between 17-hydroxiprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):396.e1-8.
28. Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A, for the 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;38:281-7.
29. Wood S, Ross Su, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J Perinat Med*. 2012;40(6):593-599.
30. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*. 2014;122(1):27-37.