

PROGESTERONA NA PREVENÇÃO DO TRABALHO DE PARTO PREMATURO: REVISÃO INTEGRATIVA

PROGESTERONE IN THE PREVENTION OF PREMATURE LABOR: INTEGRATIVE REVIEW

TAVARES, Raylha Farias¹
BATISTA, Maria Stefania Nóbrega²
FEITOSA, Ankilma Andrade³
DE QUENTAL, Ocilma Barros⁴

RESUMO: **Objetivo:** revisar métodos e teorias com bases científicas sobre as implicações do uso da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro. **Metodologia:** trata-se de um estudo realizado por meio de revisão integrativa da literatura, método específico que sintetiza os resultados obtidos em estudos já realizados. A pesquisa foi conduzida nos meses de dezembro de 2017 à março de 2018, por meio da base de dados disponíveis na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS): Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), nas Publicações Médicas (PubMed) e na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Progesterona; Parto Prematuro; Placebo. **Resultados:** primeiramente foi realizada a pesquisa nas bases de dados selecionadas, utilizando os DeCS isoladamente. Em seguida, foram agrupados aos pares, associados ao descritor Booleano AND e aplicados os filtros de acordo com os critérios de inclusão. Para obter um melhor refinamento no número de artigos, procedeu-se a associação dos três descritores citados, na qual foram encontrados 115 artigos. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra e incluídos 06 estudos, para o desenvolvimento dos resultados. **Discussões:** a prematuridade representa um dos maiores desafios da obstetrícia moderna, sendo a principal causa de morbimortalidade neonatal. Apesar dos avanços nas últimas décadas, sua incidência permanece inalterada no Brasil. Objetivando reduzir as taxas de partos prematuros, inúmeras estratégias foram adotadas, incluindo a identificação de fatores de risco e o uso profilático de progesterona. Pretendeu-se, ainda, descrever os prováveis mecanismos de ação da progesterona, as suas principais vias de administração, bem como seus efeitos adversos. Foram analisadas gestações que utilizaram a progesterona sintética por via intramuscular,

¹ Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria - FSM. E-mail: raylhafarias@hotmail.com.

² Docente da Faculdade Santa Maria - FSM. E-mail: mariastefanianb@gmail.com.

³ Docente da Faculdade Santa Maria - FSM. E-mail: ankilmar@hotmail.com.

⁴ Docente da Faculdade Santa Maria - FSM. E-mail: ocilmaquental2011@hotmail.com.

ou a progesterona natural pela via vaginal, ou oral em gestações de risco à prematuridade espontânea. **Conclusão:** foi constatado que há benefícios quanto ao uso da progesterona sintética e natural para prevenir o parto prematuro em pacientes com história prévia de parto pré-termo e com colo uterino curto demonstrado pela ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre de gestação.

Descritores: Progesterona; Parto Prematuro; Placebo.

ABSTRACT: Objective: To review methods and theories with scientific bases on the implications of the use of progesterone in the prevention of preterm labor. **Methodology:** This is a study carried out through an integrative review of the literature, a specific method that synthesizes the results obtained in studies already performed. The research was conducted in the months of December 2017 to March 2018, through the database available in the Virtual Health Library (VHL): Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Publications (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) using the following Health Sciences Descriptors (DeCS): Progesterone, Premature birth and Placebo. **Results:** First the research was done in the selected databases, using the DeCS alone. They were then grouped into pairs associated with the Boolean descriptor AND and the filters were applied according to the inclusion criteria. To obtain a better refinement in the number of articles, the three descriptors were combined, in which 115 articles were found. Subsequently, a full reading was carried out and 06 studies were included for the development of the results. **Discussion:** Prematurity represents one of the greatest challenges of modern obstetrics, being the main cause of neonatal morbidity and mortality. Despite advances in the last decades, its incidence remains unchanged in Brazil. In order to reduce rates of preterm birth, a number of strategies have been adopted, including the identification of risk factors and the prophylactic use of progesterone. It was also intended to describe the probable mechanisms of action of progesterone, its main routes of administration, as well as its adverse effects. We analyzed gestations that used synthetic progesterone intramuscularly, or natural progesterone via the vaginal route, or oral in gestations at risk of spontaneous prematurity. **Conclusion:** It has been observed that there are benefits to the use of synthetic and natural progesterone to prevent preterm birth in patients with previous history of preterm delivery and with short uterine cervix demonstrated by transvaginal ultrasonography in the second trimester of gestation.

Descriptors: Progesterone; Premature birth; Placebo.

1 INTRODUÇÃO

O parto pré-termo é considerado um dos maiores problemas na prática médica atual, representando a principal causa de morbimortalidade neonatal mundial e exercendo influência, de forma importante, na assistência à saúde, visto que, além das complicações relativas ao período neonatal, como a retinopatia da prematuridade, a hemorragia intraventricular, a enterocolite necrotizante, o distúrbio respiratório e a sepse, pode ser responsável por morbidades a longo prazo, tais como desenvolvimento neuropsicológico anormal na primeira infância e baixo rendimento escolar (AMORIM *et al.*, 2015; CORRÊA JÚNIOR *et al.*, 2013).

Mundialmente, cerca de 15 milhões de crianças nascem prematuras a cada ano. Entre os partos pré-termo, 84% acontecem entre 32 e 36 semanas, 10% entre 28 e 32 semanas e 5% antes de 28 semanas. Os países subdesenvolvidos apresentam alta incidência de partos prematuros. No Brasil, a taxa de prematuridade, de 6,3%, se manteve constante nos últimos anos, desde 2001. Em contrapartida, os casos de prematuridade têm aumentado nos EUA, crescendo de 9,5% em 1981 para 12,7% em 2005. A observação de uma prevalência 2 vezes maior nos EUA, em comparação com o Brasil, aponta para uma subestimação dos dados brasileiros, possivelmente decorrentes da subnotificação de casos, em virtude das dificuldades de acesso à assistência em saúde neste país (CORRÊA JÚNIOR *et al.*, 2013).

Com base na idade gestacional do nascimento, o parto prematuro pode ser classificado como: pré-termo extremo, entendido como aquele que ocorre da viabilidade (20-22 semanas) até 28 semanas; muito pré-termo, quando acontece das 28 às 32 semanas; e pré-termo moderado, ocorrendo das 32 às 37 semanas gestacionais incompletas. Quanto à apresentação clínica, a prematuridade pode ser classificada como espontânea, quando decorrente do trabalho de parto prematuro propriamente dito, ou eletiva, quando se deve à complicações maternas e fetais que levam à inevitável interrupção da gravidez antes da 37^a semana. Aproximadamente

70 a 80% dos partos pré-termos são espontâneos (CORRÊA JÚNIOR *et al.*, 2013), (POLICASTRO *et al.*, 2011).

Os critérios utilizados para o diagnóstico do trabalho de parto prematuro incluem: contrações uterinas de intensidade crescente em intervalos regulares a cada cinco minutos; dilatação cervical de pelo menos 01 cm, progressiva; presença de esvaecimento cervical gradual; aumento das contrações à deambulação; e dores predominantes em região sacral (FONSECA *et al.*, 2013).

Atualmente, a prevenção da prematuridade apresenta-se como um desafio à prática médica, considerando sua origem multifatorial envolvendo, além de condições clínicas, fatores de âmbito socioeconômico e educacional. Além disso, uma parcela significativa desses não é passível de prevenção, e metade dos casos não apresentam fatores determinantes identificáveis. Apesar disso, tais indicadores de risco precisam ser buscados em todas as pacientes, representando a primeira estratégia a ser adotada no intuito de reduzir a ocorrência e as complicações advindas do parto prematuro (BITTAR *et al.*, 2010).

A progesterona é um hormônio esteroide de papel essencial na manutenção da gravidez. É inicialmente produzida pelo corpo lúteo até que a placenta assuma essa função, o que ocorre em torno de 7 a 9 semanas de gestação. Mais tardiamente, ela atua no relaxamento da musculatura miométrial, bloqueando a atividade uterina. Os níveis de progesterona na circulação materna não sofrem alterações significativas nas semanas que antecedem o trabalho de parto. Nesse momento, entretanto, ocorre uma atenuação funcional deste hormônio a nível uterino. Com base nesse conhecimento, as evidências atuais sugerem benefícios com a suplementação de progesterona na prevenção do parto prematuro (CORRÊA JÚNIOR *et al.*, 2013; FONSECA *et al.*, 2008).

Haja vista a relevância do conhecimento sobre as medidas preventivas para a não ocorrência de trabalho de parto prematuro e da elevada incidência desse evento na prática médica, desde a vivência acadêmica, nos serviços de obstetria, até a futura vida profissional, ainda que como generalistas, trata-se de um tema importante. Portanto, esse trabalho busca avaliar, através da medicina baseada em evidências, as publicações sobre a eficácia do uso da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro em gestações únicas, de pacientes sintomáticas ou

assintomáticas, e correlacionar o uso da progesterona com os fatores de risco para prematuridade, considerando o que for relevante para essa produção científica.

2 RESULTADOS

Na primeira etapa foram utilizados os descritores isoladamente, dessa forma foram encontradas 117.460 citações sobre Progesterona, 50.684 sobre Parto prematuro e 221.675 sobre Placebo, como mostra a tabela 1.

Tabela 1 - Produções científicas de acordo com os descritores controlados de ciências da saúde (DeCS)

DeCS	LILACS	PubMed	SciELO
Progesterona	1.384	115.411	665
Parto prematuro	1.566	48.613	505
Placebo	3.371	216.645	1659

Fonte: dados da pesquisa, 2018-2019.

Posteriormente os DeCs foram agrupados aos pares, associados ao descritor Booleano “AND” e, em seguida, aplicados os filtros de acordo com os critérios de inclusão, obtendo-se os seguintes resultados: Progesterona AND Parto prematuro: 1.144 trabalhos publicados; Progesterona AND Placebo: 2.099 trabalhos publicados; e Parto prematuro AND Placebo: 1.062 trabalhos, como apresentado na tabela 2.

Tabela 2 - Associação dos DeCS, utilizando o descritor Booleano AND

ASSOCIAÇÃO	LILACS	PubMed	SciELO
Progesterona AND Parto prematuro	21	1120	3
Progesterona AND Placebo	14	2082	3
Parto prematuro AND Placebo	5	1055	2

Fonte: dados da pesquisa, 2018-2019.

Sequencialmente, em uma terceira etapa, visando o refinamento no total de artigos, procedeu-se a associação dos três descritores citados: Progesterona AND

Parto prematuro AND Placebo, qual foram encontrados 115 artigos.

Os estudos que apresentaram informações pertinentes à pesquisa e direcionados ao objetivo do trabalho foram selecionados, lidos na íntegra e incluídos na pesquisa para o desenvolvimento dos resultados, ao final foram selecionados 06 artigos, que serão discutidos e explorados a seguir (quadro 1).

Quadro 1 - Descrição dos artigos selecionados, de acordo com o título, autor e ano.

Nº	TÍTULO	AUTORES	ANO
1	Eficácia da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro gemelar: revisão sistemática.	AMORIM, A. M. A.; RIBEIRO DA SILVA, L.; EMYLCE PELÁ ROSADO, L.	2015
2	Recurrence of preterm birth in twin pregnancies in the presence of a prior singleton preterm birth.	ANANTH, C. V.; KIRBY, R. S.; VINTZILEOS, A. M.	2008
3	Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial.	CETINGOZ, E.	2011
4	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.	DEFRANCO, E. A. <i>et al.</i>	2007
5	Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth.	The Cochrane Library	2013
6	Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth.	NORWITZ, E. R.	2016

Fonte: dados da pesquisa, 2017-2018.

Os dados foram registrados e organizados de forma sistemática em quadro sinóptico e dessa forma, resumir as informações sobre os estudos. Os resultados foram organizados no formato a reunir as informações obtidas e relacionadas a temática do trabalho (quadro 02).

Quadro 2 - Descrição dos artigos quanto ao periódico de publicação e os resultados.

Nº	PERIÓDICO	RESULTADOS
1	Femina	Em gestações únicas é observado que injeções intramusculares de 17, 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). 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 geral.
2	J Matern Fetal Neonatal Med	As taxas de nascimento prematuro às 537 semanas na segunda gestação gemelar entre as mulheres que nasceram a termo ou prematuras na primeira gestação única foram de 49,9% e 69,0%, respectivamente. Essas taxas tenderam a ser mais altas tanto para partos prematuros espontâneos quanto para nascidos pré-termo na segunda gestação gemelar entre mulheres que tiveram parto pré-termo espontâneo e indicado, respectivamente, na primeira gestação. Esses padrões gerais de aumento das taxas também foram evidentes para o nascimento prematuro em 535 semanas na segunda gravidez.
3	Arch Gynecol Obstet	Houve uma diferença estatisticamente significativa na taxa de trabalho de parto prematuro entre os grupos placebo e progesterona (45,7 versus 25%, respectivamente; $p < 0,05$). Mais mulheres entregues antes de 37 semanas no grupo placebo (57,2%) do que no grupo progesterona (40%; $p < 0,05$). A administração de progesterona também reduziu o nascimento prematuro antes das 34 semanas de gestação. A diferença entre o grupo placebo e progesterona foi estatisticamente significativa (24,3 vs. 8,8%; $p < 0,05$). No entanto, não houve diferença significativa na morte neonatal entre os grupos placebo e progesterona
4	Ultrasound Obstet Gynecol	Um comprimento cervical < 28 mm foi identificado em 46 mulheres randomizadas: 19 de 313 que receberam progesterona e 27 de 307 que receberam o placebo. As características basais dos dois grupos foram semelhantes. Em mulheres com um comprimento cervical < 28 mm, a taxa de nascimento prematuro em < 32 semanas foi significativamente menor para aqueles que receberam progesterona do que para aqueles que receberam o placebo (0% vs. 29,6%, $P = 0,014$). Com progesterona, houve menos

		<p>internações na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN; 15,8% vs. 51,9%, P = 0,016) e estadias mais curtas na UTIN (1,1 versus 16,5 dias, P = 0,013). Houve também uma tendência para uma diminuição da taxa de síndrome do desconforto respiratório neonatal (5,3% vs. 29,6%, P = 0,060).</p>
5	<p>Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth.</p>	<p>Um comprimento cervical <28 mm foi identificado em 46 mulheres randomizadas: 19 de 313 que receberam progesterona e 27 de 307 que receberam o placebo. As características basais dos dois grupos foram semelhantes. Em mulheres com um comprimento cervical <28 mm, a taxa de nascimento prematuro em </ = 32 semanas foi significativamente menor para aqueles que receberam progesterona do que para aqueles que receberam o placebo (0% vs. 29,6%, P = 0,014). Com progesterona, houve menos internações na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN; 15,8% vs. 51,9%, P = 0,016) e estadias mais curtas na UTIN (1,1 versus 16,5 dias, P = 0,013). Houve também uma tendência para uma diminuição da taxa de síndrome do desconforto respiratório neonatal (5,3% vs. 29,6%, P = 0,060).</p>
6	<p>UpToDate, 2016.</p>	<p>A prematuridade complica um em cada oito partos e continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade perinatal. As estratégias para prevenir o nascimento prematuro têm sido, até o momento, amplamente malsucedidas. Em 3 de fevereiro de 2011, o FDA aprovou o uso de suplementação de progesterona para prevenir o nascimento prematuro recorrente. Embora questões sobre a formulação ideal, a dose e a via de administração permaneçam, essa aprovação associada a afirmações de apoio do ACOG e a ausência de alternativas comprovadas significa que o uso de suplementação de progesterona para reduzir o risco de parto prematuro recorrente em mulheres com história de um parto pré-termo anterior não pode mais ser considerado como. Os candidatos apropriados devem ser aconselhados sobre os benefícios potenciais da suplementação de progesterona de 16 a 20 semanas até a 36ª semana de gestação para evitar o nascimento prematuro em qualquer gravidez subsequente. Há evidências de que mulheres com encurtamento cervical ($\leq 1,5$ cm) na ultrassonografia transvaginal também podem se beneficiar, embora essa indicação ainda não tenha sido aprovada pela FDA. Mulheres com gestações múltiplas não parecem se beneficiar. Mesmo em candidatos ideais, a suplementação de progesterona mostrou prevenir o nascimento prematuro recorrente em apenas um terço dos indivíduos.</p>

Fonte: dados da pesquisa, 2017-2018.

3 DISCUSSÕES

3.1 PREVENÇÃO DO PARTO PREMATURO

No intuito de reduzir as taxas de parto prematuro, é necessário estar atento à eliminação dos fatores de risco, bem como ao uso de intervenções potencialmente efetivas diretamente relacionadas à prevenção. A identificação dos fatores de risco para o parto pré-termo antes da sua ocorrência, ou mesmo no início da gravidez, oferece oportunidade de intervenção para que tal desfecho seja evitado (CORRÊA JÚNIOR *et al.*, 2013).

Sabe-se que o parto prematuro apresenta etiologia desconhecida em cerca de 50% dos casos. Com frequência existe uma associação entre fatores de risco maternos e fetais que podem ser divididos em: epidemiológicos, tais como baixo nível socioeconômico, nutrição inadequada, idade materna, estresse físico e tabagismo; obstétricos, entre eles rotura prematura das membranas ovulares, parto prematuro anterior, gemelaridade, incompetência cervical, sangramentos de primeiro e segundo trimestre, alterações hormonais, doença hipertensiva específica da gestação, restrição do crescimento fetal, poli ou oligodrâmnia; ginecológicos, como alterações anatômicas do colo uterino, malformações uterinas, miomatose e história de amputação do colo uterino; clínico-cirúrgicos, destacando-se as infecções, doenças maternas e procedimentos cirúrgicos na gravidez; genéticos, iatrogênicos e desconhecidos. Somam-se a estes, o estresse emocional cotidiano da mulher moderna, que tem contribuído para o maior número de partos prematuros.

Entre os fatores acima citados, ganham destaque a história pregressa de parto prematuro espontâneo, a gemelaridade e os sangramentos persistentes de segundo trimestre. O risco de recorrência, após um único parto prematuro espontâneo, varia de 14 a 22%. Esse risco aumenta para 28 a 42% após a ocorrência de dois partos pré-termos prévios, chegando a 67% após três partos prematuros. Em contrapartida, o parto a termo representa um fator protetor à

ocorrência de partos prematuros em gestações subsequentes (FONSECA *et al.*, 2013; BITTAR *et al.*, 2010; BITTAR *et al.*, 2005).

Com base na identificação dos fatores determinantes da prematuridade, as estratégias de prevenção do parto prematuro podem ser classificadas como primária, secundária ou terciária. A prevenção primária consiste idealmente em medidas gerais de promoção da saúde pré-gestacionais e na qualidade da assistência pré-natal. Dentre as principais medidas que podem ser implementadas, destacam-se: a prevenção do tabagismo e do uso de drogas ilícitas, a detecção de infecções, a redução do estresse e o controle nutricional das gestantes. Embora seja desejável, a prevenção primária é, ainda, uma prática difícil de ser implementada na rotina obstétrica, e como muitos dos fatores de risco não podem ser modificados antes ou durante a gestação, a prevenção secundária e a terciária assumem um papel importante na redução da prematuridade.

A prevenção secundária consiste na identificação de gestantes com maior risco para o parto prematuro, através do reconhecimento de sinais e sintomas precoces e do emprego dos indicadores preditivos. Atualmente, considerando a utilização de métodos simples, efetivos, de baixo custo, inócuos, de fácil adesão pelas pacientes e que garantam resultados com o mínimo de falso-positivos e negativos, utiliza-se para predição do parto prematuro a monitorização das contrações uterinas, a avaliação do comprimento cervical e a dosagem de marcadores bioquímicos (FONSECA *et al.*, 2013; BITTAR *et al.*, 2010).

A monitoração das contrações uterinas pode ser realizada por meio de um tocodinamômetro externo, considerando gestantes predispostas ao trabalho de parto pré-termo aquelas que apresentarem aumento da frequência das contrações uterinas nos dias ou semanas que precederem o trabalho de parto. Esse método apresenta elevado valor preditivo negativo e pode agir como ferramenta tranquilizadora para o obstetra e a gestante, embora apresente um grande número de falso-positivos. Frente a um resultado positivo é necessário, portanto, relacioná-lo a outros indicadores de parto prematuro. Assim, a monitorização das contrações uterinas é um método importante para descartar o verdadeiro trabalho de parto, com maior eficácia nas pacientes sintomáticas (IAMS *et al.*, 2008; GOLDENBERG *et al.*, 2008; BITTAR *et al.*, 2010).

Atualmente, vários estudos têm mostrado uma associação entre colo uterino curto e o maior risco para desencadeamento do pré-termo. O exame ultrassonográfico transvaginal é um marcador importante de parto prematuro em gestantes assintomáticas e sintomáticas. Recomenda-se que a realização da avaliação cervical seja efetuada entre a 22^a e a 24^a semanas gestacionais. O comprimento do colo é a medida linear entre os orifícios cervicais interno e externo, considerando-se colo curto uma medida inferior a 20mm, o que confere um risco significativo de parto prematuro espontâneo. Nestes casos, se faz necessária uma maior atenção às gestantes, complementando a avaliação dessas por meio da realização de testes como a fibronectina fetal, a realização de medidas preventivas e a instituição de corticoterapia antenatal. As alterações do colo uterino também podem ser detectadas através do toque vaginal seriado, porém este recurso não tem mostrado utilidade na predição do parto prematuro por ter baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo, considerando a subjetividade do exame, a grande variação interobservadores e a dificuldade de se avaliar o orifício interno do colo uterino (DÓRIA *et al.*, 2011); MONTENEGRO, 2014; BITTAR *et al.*, 2010).

Dentre os marcadores bioquímicos disponíveis na atualidade, a fibronectina fetal está relacionada aos melhores resultados para predição do parto prematuro. A fibronectina é uma glicoproteína existente no conteúdo vaginal durante as primeiras 22 semanas de gestação e após a 35^a semana gestacional. Entre a 22^a e a 35^a semanas, em condições normais, a mesma não é encontrada no conteúdo vaginal, existindo apenas em casos onde ocorra ruptura das membranas, trauma, infecção ou isquemia na interface materno-fetal. Este método é empregado em pacientes assintomáticas a fim de identificar aquelas com risco aumentado para parto pré-termo, e em pacientes sintomáticas, na tentativa de identificar as gestantes que definitivamente evoluirão para o parto. A avaliação da fibronectina fetal apresenta grande utilidade e aplicabilidade no afastamento do risco de prematuridade nas duas a três semanas subsequentes à realização do teste devido ao seu alto valor preditivo negativo. A fibronectina tem maior importância, portanto, quando é negativa, identificando pacientes de baixo risco para parto prematuro, evitando internamentos e intervenções dispensáveis (DÓRIA *et al.*, 2011).

A correta identificação desses casos torna possível a adoção de medidas preventivas como repouso, cerclagem do colo uterino, utilização de antibióticos e progesterona a fim de evitar o nascimento prematuro. É fundamental que juntamente ao emprego desses recursos, o acompanhamento pré-natal seja mais cauteloso, com atendimentos médicos mais frequentes, preferencialmente um a cada quatro semanas até a 24ª semana gestacional e, a partir de então, quinzenais ou semanais nos casos de maior risco, objetivando a detecção de eventuais queixas, o diagnóstico e tratamento oportunos de infecções, a avaliação das contrações uterinas e das condições cervicais pelo toque vaginal ou pelo exame ultrassonográfico, bem como o emprego de medicações específicas capazes de evitar o trabalho de parto prematuro.

A prevenção terciária pode ser alcançada por meio da tocólise, da corticoterapia antenatal, da antibioticoterapia profilática para estreptococo do Grupo B e da transferência da gestante para unidade de referência, proporcionando uma diminuição na morbidade e a mortalidade neonatal (FONSECA *et al.*, 2013; BITTAR *et al.*, 2010).

Objetivando reduzir os casos de parto pré-termo, o médico deve estar preparado para agir em tempo hábil na identificação e na eliminação de fatores de risco, e utilizar-se de intervenções potencialmente efetivas, ligadas à prevenção. Contudo, como já dito, muitos desses partos ocorrem em gestantes sem fatores de risco identificáveis, dificultando o uso de medidas preventivas (CORRÊA JÚNIOR *et al.*, 2013).

3.2 EFICÁCIA DE PROGESTERONA NA PREVENÇÃO DO PARTO PREMATURO

A progesterona é hormônio esteroide sintetizado pelos ovários, glândulas adrenais, corpo lúteo e placenta. Atua mantendo a quiescência uterina na segunda metade da gestação, proporcionando o relaxamento da musculatura lisa, diminuindo a ação uterotônica da ocitocina, alterando a expressão dos receptores de estrogênio no miométrio e potencializando a ação dos beta-adrenérgicos sobre seus receptores

uterinos. Acrescentam-se a estas, a diminuição do cálcio livre intracelular, bem como sua ação imunossupressora, bloqueando a atividade dos linfócitos T, e uma provável participação sobre o amadurecimento cervical. Talvez, o efeito mais significativo sobre as células miometriais seja sua ação inibitória na síntese de proteínas intercitoplasmáticas, responsáveis pela propagação coordenada da contração uterina (XU *et al.*, 2007; CHANRACHAKUL *et al.*, 2005; FONSECA *et al.*, 2008).

Nas células miometriais, as ações desse hormônio são reguladas por meio de dois receptores, PR-A e PR-B, os quais funcionam como modeladores da expressão gênica. A progesterona promove o relaxamento da musculatura miometrial mediante a supressão da expressão de genes codificadores de fatores coletivamente definidos como proteínas associadas à contração (CAP, como é abreviado em inglês). Renthall *et al.*, (2010) recentemente descreveram uma nova via na qual a progesterona suprime de modo coordenado a expressão de genes fortemente relacionados à codificação das CAP, a conexina 43 (CNX43), que codifica uma importante proteína implicada na atividade contrátil uterina, e o gene do receptor de ocitocina (OXTR), o qual determina a capacidade de resposta das células do miométrio à ocitocina.

Os autores supracitados investigaram, inicialmente, a hipótese de que o micro-RNA (miRNA) (moléculas curtas de RNA que se unem a moléculas de RNA mensageiro, inibindo a tradução) regulam a produção de CAP nas células do miométrio. Evidenciou-se que os níveis de miRNA pertencentes a família miRNA-200 aumentam com o avançar da gravidez, paralelamente aos níveis de CNX43 e OXTR. Estes dados sugerem que os miRNA-200 representem fatores capazes de reprimir os níveis das CAP. Foram identificados dois tipos de miRNA-200, os fatores de transcrição repressiva ZEB1 e ZEB2 (zinc finger E-box binding homeobox proteins 1 e 2). Foi demonstrado que a ZEB1 e a ZEB2 suprimem a expressão da CNX43 e do OXTR. Ademais, essas proteínas inibem a expressão dos miRNA-200, sugerindo que, juntamente com o miRNA, componham um mecanismo de retroalimentação negativa nas células miometriais (RENTHAL, *et al.*, 2010).

A ação combinada dos fatores de transcrição inibitória ZEB1 e ZEB2 e outros membros da família miRNA-200 regulam o efeito da progesterona sobre as principais proteínas relacionadas à contração no útero gravídico (CNX43 e OXTR). Como esquematizado na figura 1, durante a gravidez, essas proteínas e miRNAs

formam, coordenadamente, um eixo de retroalimentação negativa no miométrio através da supressão mútua. A progesterona estimula a expressão de ZEB1, com conseqüente elevação de seus níveis e diminuição dos níveis de miRNA-200, terminando por causar, indiretamente, incremento nos níveis de ZEB2. Essas, por sua vez, inibem os genes CNX43 e OXTR, mediando o efeito inibitório da progesterona sobre a expressão das proteínas-chave ligadas à contração uterina. A ação do hormônio diminui no momento do parto, conduzindo a redução da atividade inibitória na expressão da CNX43 e OXTR, aumentando a contratilidade uterina, deflagrando o trabalho de parto. Nesse esquema a espessura das setas indica a força relativa dos efeitos representados (RENTHAL *et al.*, 2010; ZAKAR; MESIANO, 2011).

Já foi demonstrado também que a progesterona atua prevenindo a apoptose na membrana fetal, tanto em condições basais quanto pró-inflamatórias. Isso parece ajudar na profilaxia da amniorrexe prematura pré-termo, causa comum de prematuridade. Gestantes que possuem risco aumentado para o desenvolvimento de parto prematuro apresentam um estado de hipercontratilidade uterina, sendo proposto que a utilização de progesterona exógena possa elevar o limiar de excitabilidade uterina. Tais observações permitem embasar a utilização da suplementação com progesterona na prevenção do parto prematuro (CORRÊA JÚNIOR *et al.*, 2013).

Porém, a eficácia da suplementação de progesterona na prevenção do parto prematuro depende principalmente da escolha adequada das gestantes, considerando que os fatores de risco por elas apresentados devam ser passíveis de reversão com o emprego dessa medicação. Além disso, investigações *in vitro* e em animais sugerem que o tipo de progestina, a formulação, a dose, bem como a via de administração desempenham um impacto significativo na sua eficácia (LUO *et al.*, 2010; KUMAR *et al.*, 2015).

3.3 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Atualmente estão disponíveis no mercado formulações com progesterona para administração oral, vaginal (na forma em gel, supositórios, óvulos ou pressários contendo progesterona micronizada natural) ou intramuscular, na forma de um composto denominado caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (17P, ou progesterona sintética) (AMORIM *et al.*, 2012). No Brasil, a forma injetável não está disponível para comercialização e alguns autores preconizam, erroneamente, a utilização de uma preparação que contém valerato de estradiol (5 mg) e caproato de hidroxiprogesterona (250mg). O estradiol é categoria X da FDA e está contraindicado durante a gestação, pois estudos revelaram que os efeitos deletérios sobre o concepto ultrapassam os benefícios deste fármaco.

No passado, várias doses foram utilizadas em diversas formulações na prevenção do abortamento habitual e do parto prematuro. Alguns estudos utilizaram 17P com doses variando de 250 a 500mg/semanais por via intramuscular. Há duas pesquisas recentes com resultados satisfatórios que utilizaram progesterona natural via vaginal, em doses variando de 100 a 200mg diariamente, e uma terceira que utilizou uma fórmula bioadesiva de progesterona gel por via vaginal na dose de 90mg/dia, cujo resultado não foi satisfatório (FONSECA *et al.*, 2008).

São escassos os dados a respeito da farmacocinética, bem como existem poucos estudos farmacoterapêuticos para determinar precisamente a melhor dose ou a melhor via de administração da progesterona, sendo assim, não é possível concluir diferença entre estas. Contudo, as vias vaginal e retal além de demonstrarem os mesmos efeitos benéficos da via oral ou intramuscular, não apresentam os inconvenientes da primeira passagem hepática. Assim sendo, a utilização de progesterona natural vaginal não determina efeitos colaterais adversos com a evolução do pré-natal, apresentando mais facilidade e mais alto nível de satisfação por parte das pacientes (FONSECA *et al.*, 2008; CAMARGO *et al.*, 2001).

Estudos suportam a utilização de progesterona por via vaginal como superior, pois aumenta em 14 vezes a taxa de concentração endometrial se comparado à via

intramuscular. Tais resultados ressaltam que o efeito da primeira passagem uterina ocorre quando a progesterona é utilizada por via vaginal, esclarecendo a alta concentração de progesterona endometrial e miometrial, mesmo diante de concentrações séricas baixas quando utilizada. Desse modo, a via vaginal atinge seu alvo (útero e colo uterino), maximizando os efeitos desejáveis enquanto reduz os efeitos adversos sistêmicos (FONSECA *et al.*, 2008).

As evidências recentes sugerem benefícios na utilização tópica de progesterona natural em pacientes com risco aumentado para o parto prematuro espontâneo, tendo por finalidade a manutenção do “bloqueio progestagênico”, que determina a quiescência uterina e, conseqüentemente, a redução do risco do parto pré-termo (prevenção secundária). Desse modo, diminui-se a incidência do nascimento prematuro ou a possibilidade do emprego de medidas desnecessárias, como as internações hospitalares e a tocólise intempestiva, as quais são, sem dúvidas, de alto custo social (CAMARGO *et al.*, 2001).

3.3.1 Progesterona sintética

O 17P, aprovado em de 2011 pela Food and Drug Administration (FDA) para comercialização nos Estados Unidos, é sintetizado a partir da progesterona natural, sendo de utilização exclusiva por via intramuscular. A dose comumente utilizada é de 250 a 500mg por semana, e a dose máxima não ultrapassando 1.000mg semanais. É uma medicação de custo elevado e seus efeitos colaterais ocorrem em mais da metade das usuárias, geralmente limitando-se ao local da aplicação como dor, prurido e edema (MEIS *et al.*, 2003; ROUSE *et al.*, 2007; YOSHIZAKI *et al.*, 2012).

Segundo Yoshizaki *et al.*, (2012), um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado publicado no New England Journal of Medicine avaliou 43 gestantes consideradas de alto risco para parto prematuro, a fim de determinar a eficácia do 17P na prevenção do parto pré-termo, tendo sido demonstrado que 18 das 21 pacientes que receberam o 17P não evoluíram para parto prematuro,

enquanto 41% das 22 pacientes que receberam o placebo tiveram desfecho desfavorável. A dose utilizada foi de 250mg de 17P intramuscular ou placebo administrados semanalmente até 37^a semana gestacional ou até a ocorrência do parto. Nesse estudo considerou-se como gestantes de alto risco aquelas que apresentavam dois abortos espontâneos ou um parto prematuro e um abortamento imediatamente anterior à gestação atual, ou dois ou mais partos prematuros em qualquer período anterior.

O mesmo autor faz referência a um estudo realizado por Yemini *et al.*, (1985) o qual avaliou 80 gestantes de alto risco para parto prematuro em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado, utilizando mesma dose da 17P e critérios de inclusão semelhantes ao estudo anterior. Nestas pacientes, porém, foi realizada cerclagem cervical em concordância com o protocolo do serviço. Dessa forma, todas as gestantes do estudo realizaram o procedimento, indicado quando os batimentos cardíacos fetais eram audíveis ao sonar. A retirada da sutura era realizada na 37^a semana gestacional ou quando ocorresse o trabalho de parto. No grupo de 17P a taxa de PP foi de 16,1%, contra 37,82% no grupo controle. A realização da cerclagem cervical provavelmente não interferiu estatisticamente na análise dos resultados, uma vez que o procedimento foi realizado em todas as pacientes estudadas (YOSHIZAKI *et al.*, 2012).

Meis *et al.*, (2003) também avaliaram a utilização da 17P na prevenção do PP com desenho de estudo, dose de 17P empregada e período de administração semelhantes aos estudos anteriormente citados. Trezentas e dez gestantes receberam a 17P e 153 gestantes receberam o placebo. A taxa de parto prematuro no grupo da 17P e no grupo placebo foi de 36,3 e 54,9%, respectivamente; a taxa de parto antes de 35 semanas no grupo da 17P e no grupo placebo foi de 20,6 e 30,7%, 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% respectivamente (MEIS *et al.*, 2003).

3.3.2 Progesterona natural

Os precursores fitoesteróides presentes nos vegetais como a soja e o inhame constituem a principal fonte de produção da progesterona natural atualmente comercializada. Sua administração pode ser feita por via oral ou vaginal.

Os efeitos colaterais da progesterona natural, quando utilizada pela via vaginal, são inexpressivos. (FONSECA *et al.*, 2003; O'BRIEN *et al.*, 2007). Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado, realizado por Benifla *et al.*, (1997) buscou avaliar os efeitos da progesterona micronizada natural sobre o fígado, quando administrada por via oral em altas doses (900-1200mg) em 201 gestantes em trabalho de parto prematuro. Comparado com o Grupo Controle (n=116), o grupo que recebeu a progesterona (n=85) apresentava níveis expressivamente acima da normalidade no total dos ácidos biliares e nas enzimas hepáticas, concluindo-se existir uma associação entre o uso oral da progesterona e o risco significativo de colestase. Entretanto, sabe-se que as doses utilizadas para a prevenção do parto prematuro são menores, evitando os efeitos indesejados acima mencionados (YOSHIZAKI *et al.*, 2012).

Em 2003, Fonseca *et al.* realizaram um estudo pioneiro com o uso da progesterona natural, o que possibilitou uma nova intervenção na prevenção de parto prematuro no Brasil, visto que a 17P não é comercializada nesse país e apresenta custo elevado. Foram avaliadas em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado 142 gestantes com feto único e com fatores de risco para parto prematuro, utilizando a progesterona natural (100mg) ou o placebo por via vaginal empregados diariamente entre a 24^a e a 34^a semanas gestacionais. Os grupos que usaram a progesterona natural e o placebo eram compostos por 72 e 70 pacientes, respectivamente. Os resultados do estudo evidenciaram que a taxa de parto pré-termo geral foi de 21,1%, com uma incidência de 13,8% no grupo de progesterona contra 28,5% no grupo placebo. A taxa de partos que aconteceram antes das 34 semanas entre os grupos da progesterona e do grupo placebo foi de 2,7% e 18,5%, respectivamente (FONSECA *et al.*, 2003).

O'Brien *et al.*, (2007) realizaram ensaio clínico multicêntrico randomizado, duplo-cego e placebo controlado utilizando a progesterona gel por via vaginal (90mg) com 659 gestantes com antecedente de parto prematuro. As pacientes iniciaram o uso da progesterona ou do placebo entre a 18^a e a 22^a semana gestacional, sendo aplicados preferencialmente pela manhã até 37 semanas de gravidez ou até o parto, ou até a ocorrência de amniorrexe. A taxa de parto antes de 32 semanas no grupo da progesterona e no grupo placebo foi, respectivamente, de 10 e 11,3%, não havendo diferença estatística entre os grupos. Tal fato, possivelmente, foi decorrente do uso do gel de progesterona pela manhã quando a paciente estaria em atividade e deambulando, o que poderia acarretar perda da medicação, diminuindo a sua eficácia (O'BRIEN *et al.*, 2007).

De Franco *et al.*, (2007) estudaram os resultados maternos e neonatais com o uso da progesterona gel por via vaginal em 46 pacientes com diagnóstico de colo curto no segundo trimestre. A medida do colo uterino foi realizada por meio da ultrassonografia transvaginal na 28^a semana de gravidez, sendo inclusas no estudo aquelas cujo comprimento cervical fosse inferior a 28mm. A taxa de parto pré-termo antes de 32 semanas de idade gestacional foi nula no grupo que recebeu a progesterona, e 29,6% no grupo que recebeu o placebo. A incidência de admissão em unidade de terapia intensiva neonatal foi de 15,8% nos filhos das pacientes que receberam progesterona, e de 51,9% nos recém-nascidos das pacientes do grupo placebo. Os recém-nascidos cujas pacientes receberam a progesterona gel permaneceram menos dias internados, sendo observada também uma tendência para menor taxa de síndrome do desconforto respiratório neonatal (DE FRANCO *et al.*, 2007).

Nessa mesma linha de raciocínio, Hassan *et al.*, (2011) avaliaram o uso da progesterona gel por via vaginal (90 mg) em 458 gestantes com colo curto (10–20 mm) entre 19 a 23 semanas e 6 dias de gestação até a 36^a semana, ou até a rotura das membranas ovulares, ou até o parto. A taxa de parto antes de 33 semanas nas pacientes que receberam a progesterona gel vaginal foi de 8,9%, e de 16% naquelas que receberam o placebo. 10,3% das gestantes do grupo placebo evoluíram para parto antes da 28^a semana gestacional, enquanto que 5,1% daquelas que usaram a progesterona tiveram esse desfecho. A taxa de gestantes que evoluíram para parto

antes de 35 semanas foi igualmente maior entre as gestantes do grupo placebo (23,3%) em comparação às que receberam a progesterona (14,5%). Esses dados permitem inferir que a utilização da progesterona gel por via vaginal previne o parto prematuro nas gestantes com colo curto mesmo se aplicada no período da manhã (HASSAN *et al.*, 2011).

O uso oral da progesterona natural micronizada na dose de 100mg foi estudado por Rai *et al.*, (2009) em 150 gestantes com antecedente de prematuridade. A progesterona ou o placebo era administrada duas vezes ao dia, a partir das 18–24 até as 36 semanas de idade gestacional. O percentual de parto pré-termo no grupo da progesterona e no grupo placebo foi de 39,2 e 59,5%, respectivamente. Os efeitos colaterais observados foram mínimos entre os grupos, possivelmente devido ao emprego da medicação em baixas doses, contrariando o ocorrido nas pacientes em trabalho de parto prematuro citadas anteriormente, que utilizaram altas doses (900–1200mg) (RAI *et al.*, 2009).

Nos estudos revisados, o emprego profilático da progesterona, tanto na forma natural quanto sintética, trouxe benefícios às pacientes com antecedente prévio de parto prematuro espontâneo e com colo uterino curto medido pela ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre de gestação. Porém, existe necessidade de se realizar mais estudos a fim de avaliar os benefícios e os efeitos adversos do uso da progesterona na gestação (YOSHIZAKI *et al.*, 2012).

3.5 PROGESTERONA E PREVENÇÃO DO PARTO PREMATURO EM PACIENTES ASSINTOMÁTICAS

Dodd *et al.*, (2013) realizaram uma metanálise a partir da base de dados da Cochrane, revisando todos os artigos disponíveis caracterizados como ensaios clínicos randomizados, placebo controlados, nos quais a progesterona foi utilizada na prevenção do parto prematuro, totalizando trinta e seis estudos, que possibilitaram a avaliação de 8523 mulheres.

Quanto ao uso da progesterona para mulheres com história de parto prematuro espontâneo, a metanálise incluiu onze ensaios clínicos randomizados controlados envolvendo um total de 1899 mulheres. Os autores concluíram que, para este grupo de mulheres, o emprego da progesterona resultou numa redução estatisticamente significativa do risco do desfecho primário, morte perinatal e no risco de parto prematuro antes de 34 semanas de gestação. Vale ressaltar que a redução do risco de morte perinatal restringiu-se ao subgrupo de mulheres que receberam progesterona por via intramuscular. Ainda neste grupo o uso de progesterona esteve associado com uma redução no risco de crianças com peso ao nascer inferior a 2.500g, no uso de ventilação mecânica assistida, de enterocolite necrosante, de morte neonatal, e de admissão na unidade de terapia intensiva neonatal, bem como, diminuição nas taxas de nascimento antes das 37 semanas gestacionais, com aumento significativo no prolongamento da gravidez. Porém, não foi possível concluir com base na literatura estudada a melhor forma de administração e a posologia a ser empregada.

O mesmo estudo, com base em quatro ensaios clínicos randomizados placebo controlados envolvendo um total de 1556 mulheres com diagnóstico de colo curto identificado à ultrassonografia, não demonstrou haver diferenças estatisticamente significativas quando à incidência de morte perinatal. As mulheres para as quais foi administrado progesterona tiveram probabilidade significativamente menor de evoluírem para parto antes da 34^a semana de gravidez, bem como para partos antes de completadas 28 semanas gestacionais. A eficácia relativa de progesterona em comparação com cerclagem para as mulheres com colo curto permanece incerta, bem como os benefícios de seu uso como terapia coadjuvante quando da realização da cerclagem.

Cinco estudos envolvendo 384 mulheres randomizadas para o uso da progesterona e placebo apontam que o papel da progesterona para mulheres que apresentam ameaça de trabalho de parto prematuro instituída permanece incerto. Os ensaios analisados indicam uma redução apenas no risco de crianças com peso ao nascer inferior a 2500 g. Por serem exíguos, os dados extraídos a partir desses ensaios são insuficientes para detectar diferenças estatisticamente significantes nos desfechos maternos e infantis.

A partir de três ensaios randomizados controlados incluindo 482 mulheres, foi observado que o papel da progesterona em mulheres consideradas em risco para parto prematuro por outros motivos, além daqueles até aqui expostos, é incerto, com os três ensaios indicando não haver benefício em termos de morte perinatal ou parto prematuro antes de 37 semanas de gravidez. Há evidências de que a progesterona em mulheres com uma história de parto prematuro anterior está associada com uma redução no parto prematuro antes de 34 e 37 semanas de gestação. Além disso, ainda há incerteza quanto à dose ideal de progesterona a ser administrada, a melhor via de administração, e a idade gestacional mais adequada para se iniciar a terapia (DODD *et. al*, 2013).

Embora o teste da fibronectina fetal cérvico-vaginal positivo seja considerado fator de risco para nascimento prematuro, há poucas informações disponíveis quanto a suplementação de progesterona para este grupo de mulheres. No estudo OPPTIMUM, tais mulheres foram incluídas para avaliação. A suplementação de progesterona não resultou em melhores resultados obstétricos e neonatais quando comparados ao placebo (NORMAN *et al.*, 2016).

3.6 PROGESTERONA E PREVENÇÃO DO PARTO PREMATURO EM PACIENTES SINTOMÁTICAS

Noblot *et al.*, (1991) avaliaram 44 gestantes internadas para realização de tocólise devido à ameaça de trabalho de parto prematuro. As pacientes foram divididas igualmente em dois grupos, o primeiro recebeu ritodrina e progesterona, e o segundo ritodrina e placebo. A progesterona foi administrada no momento da internação na dose de 400mg por via oral, com administrações subsequentes de 400mg a cada seis horas no primeiro dia, de 400mg a cada oito horas no segundo dia e de 300mg a cada oito horas no último dia. O estudo evidenciou uma redução da necessidade de aplicação de beta-miméticos para inibição do trabalho de parto bem como, menor tempo de internação no grupo que recebeu progesterona (FONSECA *et al.*, 2008).

Fonseca *et al.*, (2003), por sua vez, não encontraram diferenças nas taxas de incidência de trabalho de parto prematuro entre os grupos progesterona e placebo, porém enfatizaram que entre as pacientes do grupo que utilizou a progesterona o parto posterior a 72 horas de tocolise aconteceu com mais frequência (85,7% vs 36,4%) (FONSECA *et al.*, 2003).

Em 2007, Facchinetti e colaboradores publicaram um estudo envolvendo 60 gestantes que evoluíram para trabalho de parto entre a 25^a e 34^a semanas gestacionais, sem rotura de membranas, as quais receberam terapia tocolítica com atosiban. As pacientes foram randomizadas para receberem aplicação de 341mg de 17P duas vezes por semana até a 36^a semana de gestação (n=30) ou somente observação (n=30). Em todas as pacientes foi realizada mensuração do comprimento cervical na internação, sete e vinte e um dias após a inibição do parto. A incidência de parto prematuro foi de 16% no grupo que utilizou progesterona e de 57% no grupo observacional. Observou-se, ainda, um menor encurtamento do colo uterino no sétimo e no vigésimo primeiro dia após a realização da tocolise (0,83mm vs 2,37mm e 2,40mm vs 4,60mm, respectivamente). Os resultados sugerem que o uso da progesterona pode ser indicado para prevenção do parto prematuro em pacientes sintomáticas, porém, mais estudos precisam ser realizados antes que o mesmo seja adotado na prática clínica (FACCHINETTI *et al.*, 2007).

Em 2008, Borna e Sahabi realizaram um ensaio clínico randomizado em 70 mulheres admitidas com sinais e sintomas de trabalho de parto prematuro, tendo 37 delas recebido progesterona vaginal, enquanto 33 mulheres foram apenas observadas. Os dois grupos apresentavam semelhanças em relação à idade materna, raça, paridade, idade gestacional na admissão, índice de Bishop e fatores de risco para parto prematuro. Percebeu-se um maior período de latência até a ocorrência do parto no grupo da progesterona quando comparado ao grupo controle (36,1% vs 24,5%, respectivamente). Houve diferenças significativas na idade gestacional no momento do parto entre os grupos progesterona e controle. Síndrome do desconforto respiratório ocorreu numa frequência de 10,8% entre os recém-nascidos das mulheres que receberam progesterona contra 36,4% dos neonatos das pacientes do grupo controle. Não foram encontradas diferenças importantes na ocorrência de trabalho de parto prematuro recorrente, admissão em

unidade de terapia intensiva e sepse neonatal nos dois grupos. Não houve relatos de casos de enterocolite necrotizante neonatal, malformações congênitas e hemorragia intraventricular entre os recém-nascidos das gestantes incluídas neste estudo (BORNA; SAHABI, 2008).

3.8 RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA O USO DA PROGESTERONA NA PROFILAXIA DO TRABALHO DE PARTO PREMATURO

De acordo com UpToDate[®], importante recurso de suporte a decisões médicas baseadas em evidência, em sua última atualização, em fevereiro de 2016, a suplementação de progesterona reduz o risco de nascimento prematuro em aproximadamente um terço das mulheres com gestação única que tiveram parto prematuro espontâneo em gestação única anterior e em mulheres com colo curto avaliado por ultrassonografia na gestação atual.

Para mulheres com gestação única e com história prévia de prematuridade em gravidez única ou gemelar sugere-se o tratamento com progesterona (2B), preferencialmente por via intramuscular (caproato de hidroxiprogesterona) ao invés de progesterona vaginal (2C), devendo ser iniciado entre 16 e 20 semanas e continuado até a 36^a semana gestacional. A dose recomendada é de 250mg semanais.

Para gestantes com colo curto ($\leq 20\text{mm}$) antes das 24 semanas sem histórico de prematuridade sugere-se o tratamento com progesterona vaginal diariamente até 36 semanas gestacionais (2C). Podem ser consideradas boas opções os supositórios vaginais (100 ou 200mg), gel vaginal (90mg) ou comprimido de progesterona micronizada (100mg).

Em gestações múltiplas não é recomendável a suplementação rotineira de progesterona (1B). Todavia, para mulheres com gestação gemelar e história de parto prematuro prévio, tem sido recomendado a prescrição de 17P. Nestes casos, a conduta expectante ou o uso de progesterona vaginal mostrou-se aceitável. Nas

mulheres com gravidez gemelar e colo curto, os autores recomendam o uso de progesterona vaginal, muito embora, possa também optar-se por não as tratar.

O uso rotineiro de progesterona não apresenta eficácia na profilaxia do parto prematuro nos casos de rotura prematura de membranas ou quando trabalho de parto franco. Não existem informações suficientes para fornecer evidências do uso da progesterona em mulheres com teste da fibronectina fetal positivo (NORWITZ, 2016).

CONCLUSÃO

O parto prematuro representa um dos maiores desafios da atualidade para os obstetras e diversos estudos foram realizados nos últimos anos com o objetivo de prever ou prevenir sua ocorrência. Os esforços para atrasar o parto em mulheres que se apresentam com trabalho de parto prematuro agudo têm falhado. Diante deste fato e considerando ainda as consequências médicas, sociais e econômicas do parto pré-termo, preveni-lo é tarefa imprescindível no pré-natal, em qualquer nível de assistência à gestante.

A identificação dos fatores de risco passíveis de reversão configura o primeiro passo na busca da redução das taxas de prematuridade. Investigações adicionais devem ser realizadas para que as medidas de prevenção possam ser implementadas. A progesterona constitui-se em excelente opção para a prevenção da prematuridade em pacientes bem selecionadas.

Os estudos avaliados demonstraram que o grupo de beneficiadas com o tratamento profilático com progesterona são as pacientes com história prévia de parto prematuro espontâneo e aquelas que apresentam colo uterino curto avaliado pela ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre de gestação.

A indicação de progesterona em pacientes sintomáticas é promissora, no entanto, há necessidade de novos estudos a respeito.

Quando indicada, preconiza-se a progesterona via vaginal na dose de 100 a 200 mg por dia, entre a 24^a e a 36^a semana de gestação. A via intramuscular

(caproato de 17-alfa-progesterona) na dose de 250mg semanal é outra opção, administrada entre 16 a 20 semanas e mantida até a 36ª semana gestacional. Todavia, essa medicação não é encontrada no Brasil.

Diante da importância do tema, mais estudos são necessários para avaliar o momento ideal, o modo e a dose de administração de terapia de progesterona, quando administrado a mulheres consideradas de maior risco de parto prematuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, A.M.A.; RIBEIRO, S.L.; EMYLCE, P.R.L. Eficácia da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro gemelar: revisão sistemática. **Femina**, v.43, n.1, 2015.

BENIFLA, J. L. *Et al.* Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy. **Contraception, fertilité, sexualité (1992)**, v. 25, n. 2, p. 165-169, 1997.

BITTAR, R. *Et al.* Predição e prevenção do parto pré-termo. **Femina**, v.38, n.1, 2010.

BITTAR, R.E.; CARVALHO, M.H.B.; ZUGAIB, M. Condutas para o trabalho de parto prematuro. **Rev. bras. ginecol. obstet**, v. 27, n. 9, p. 561-566, 2005.

BORNA, S.; SAHABI, N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. **Aust N Z J Obstet Gynaecol.**, v. 48, p. 58-63, 2008.

CAMARGO, É.C.S.; BACHESCHI, L.A. Trombose venosa cerebral: como identificá-la? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, n. 4, p. 278-278, 2001.

CHANRACHAKUL, B. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 192, n. 2, p. 458-63, 2005.

CORRÊA JÚNIOR, M.D. *Et al.* Predição e prevenção do parto pré-termo espontâneo. **Rev Med Minas Gerais**. V.23, n.3, p. 330-335, 2013.

DEFRANCO, E.A. *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.**, v. 30, n. 5, p. 697-705, 2007.

DODD, J.M. *Et al.* Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. **The Cochrane Library**, v.31, n.7, 2013.

DÓRIA, M. T.; SPAUTZ, C. C. Trabalho de parto prematuro predição e prevenção. **Femina**, v. 39, n. 9, 2011.

FACCHINETTI, F. P. S. *Et al.* Cervical length changes 25. during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. **Am J Obstet Gynecol.**, v.196, p.453-54, 2007.

FONSECA, E. S. **Manual de perinatologia**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações

de Ginecologia e Obstetrícia, 2013.

FONSECA, E. B. *Et al.* Progesterona e prevenção do parto prematuro: aspectos atuais. **Femina**, v. 36, n. 12, p. 771-777, 2008.

FONSECA, E.B. *Et al.* Prophylactic 1. 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. **J Obstet Gynecol.**, v.188, n. 2, p. 419-24, 2003.

GOLDENBERG, R. L. *Et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**, v. 371, p. 75-84, 2008.

HASSAN, S. S. *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.**, v. 38, n. 1, p.18-31, 2011.

IAMS, J. D. *Et al.* Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. **Lancet**, v. 371, p.164-75, 2008.

KUMAR, D. *Et al.* Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening. **J Obstet Gynecol.**, v. 213, n. 520, 2015.

LIM, A. C. *Et al.* 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. **Obstet Gynecol.**, v. 118, n. 3, p.513-20, 2011.

LUO, G. Progesterone inhibits basal and TNF α -induced apoptosis in fetal membranes: A novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. **Reprod. Sci.**, v. 17, n. 532, 2010.

MEIS, P. J. *Et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. **N Engl J Med.**, v. 348, n. 24, p. 2379-85, 2003.

MONTENEGRO, C.A.B. **Obstetrícia fundamental**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

NOBLOT, G. *Et al.* The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 40, n. 3, p. 203-209, 1991.

NORWITZ, E.R. Progesterone supplementation to reduce the risk of spontaneous preterm birth. **UpToDate**, 2016. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 26 mar. 2016.

NORMAN, J. E. *Et al.* Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. **Lancet**, v.21, n.387, p.2106-2116, 2016.

POLICASTRO, A. *Et al.* Polimorfismo do receptor de progesterona como fator de risco para o parto prematuro. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 33, n. 6, p. 271-5, 201.

RAI, P. *et al.* Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. **Int J Gynaecol Obstet**, v.104, n.1, p.40-43, 2009.

RENTHAL, N.E. *Et al.* MiR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 48, p. 20828-20833, 2010.

ROUSE, D. J. *Et al.* A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. **N Engl J Med.**, v. 357, n. 5, p. 454-61, 2007.

XU, H.G.J.; OFORI, E.; ELOVITZ, M. Preventing cervical ripening: The primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? **Am J Obstet Gynecol.**, v.197, n. 6, 2007.

YOSHIZAKI, C. T. *Et al.* Progesterona para prevenção do parto prematuro. **Femina**, v. 40, n.2, 2012.

YEMINI M, BORENSTEIN R, DREAZEN E, *Et al.* Prevention of premature labor by 17 alphahydroxyprogesterone caproate. **Am J Obstet Gynecol.** 293,675-80, 1985.

ZAKAR, T.; MESIANO, S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy. **N Engl J Med.**, v. 364, n. 10, p. 972-973, 2011.