

Perda gestacional de repetição e o papel dos progestagênios: evidências atuais

Recurrent pregnancy loss and the role of progestagens: current evidence

Elaine Cristina Fontes de Oliveira¹, Bruna Costa Queiroz¹,
Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro¹

Descritores

Aborto habitual; Protocolos clínicos; Progesterona; Ensaios clínicos; Metanálise

Keywords

Abortion habitual; Clinical protocols; Progesterone; Clinical trials; Meta-analysis

Submetido:

20/04/2022

Aceito:

03/11/2022

1. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Elaine Cristina Fontes de Oliveira
Avenida Professor Alfredo Balena,
110, Centro, 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil
emedmg@gmail.com

Como citar:

Oliveira EC, Queiroz BC, Cruzeiro IK. Perda gestacional de repetição e o papel dos progestagênios: evidências atuais. Femina. 2023;51(1):57-64.

RESUMO

Objetivo: Discutir o uso dos progestagênios em mulheres com perda gestacional de repetição (PGR) sem causa aparente, abordando tipos de progestagênios e resultados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. **Métodos:** Trata-se de uma revisão não sistemática de artigos publicados nas bases eletrônicas PubMed, Cochrane e SciELO nos últimos cinco anos, utilizando-se os seguintes descritores: “progesterone”, “dydrogesterone”, “recurrent pregnancy loss” e “recurrent abortion”. **Resultados:** Duas grandes metanálises encontraram uma redução da taxa de abortamento e aumento da taxa de nascidos vivos com o uso do progestágeno sintético em pacientes com PGR inexplicada, porém essa conclusão foi contestada em uma metanálise mais recente. Entretanto, a progesterona vaginal micronizada poderia aumentar a taxa de nascidos vivos em mulheres com ameaça de aborto e com história de um ou mais abortos anteriores (risco relativo [RR]: 1,08, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,02-1,15). O benefício foi maior no subgrupo de mulheres com três ou mais perdas anteriores. **Conclusão:** Ainda restam dúvidas sobre o uso de “progesterona” nas pacientes com PGR inexplicada. Sua administração deve ser discutida individualmente com cada mulher, levando-se em conta especialmente a idade materna, o número de abortos prévios e a história de sangramento na gestação em curso, evitando-se tratamentos que trazem custos e não são isentos de efeitos colaterais.

ABSTRACT

Objective: To discuss the use of progestins in women with recurrent pregnancy loss (RPL) with no apparent cause, addressing types of progestins, and results of clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. **Methods:** This is a non-systematic review of articles published in the PubMed, Cochrane, SciELO electronic databases in the last five years, using the following descriptors: “progesterone”, “dydrogesterone”, “recurrent pregnancy loss”, and “recurrent abortion”. **Results:** Two large meta-analyses found a reduction in the rate of miscarriage, and an increase in the rate of live births with the use of synthetic progestin in patients with unexplained RPL, but this conclusion was challenged in a more recent meta-analysis. However, micronized vaginal progesterone could increase the rate of live births in women with a threatened miscarriage and a history of one or more previous miscarriages (RR: 1.08, 95% CI: 1.02-1.15). The benefit was greatest in the subgroup of women with three or more previous losses. **Conclusion:** There are still doubts about the use of “progesterone” in patients with unexplained RPL. Its administration should be discussed individually with each woman, taking into account especially the maternal age, number of previous abortions, and history of bleeding during pregnancy, avoiding treatments that bring costs and are not free from side effects.

INTRODUÇÃO

A perda gestacional de repetição (PGR) é definida classicamente como perda de três gestações consecutivas antes de 20 semanas de gestação.⁽¹⁾ A definição atual varia de acordo com as diferentes sociedades.⁽²⁻⁴⁾ Tanto a Sociedade Europeia de Medicina Reprodutiva (ESHRE) quanto a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) consideram apenas as gestações clínicas (aquelas diagnosticadas por ultrassom ou exame anatomopatológico) para seu diagnóstico, excluindo-se as gestações molares e as gravidezes ectópicas. Já o Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) inclui as gestações bioquímicas como critério de gravidez.⁽²⁻⁴⁾ A prevalência de alterações encontradas na propedêutica para PGR não varia em casais com duas ou três perdas, sendo, portanto, recomendada atualmente a pesquisa de fatores causais a partir de dois abortamentos.⁽⁵⁾

As perdas gestacionais de repetição fazem parte das complicações gestacionais de primeiro e segundo trimestre. A maioria das perdas (40%) ocorre antes de elas serem reconhecidas clinicamente. Entre as gestações clínicas, cerca de 15% resultam em abortamento.^(1,6,7)

O risco de novo abortamento está relacionado diretamente ao aumento da idade materna e ao número de perdas anteriores.⁽¹⁾ Apesar do aumento da expectativa de vida da mulher, o risco de abortamento relacionado ao aumento da idade materna permanece o mesmo em diferentes intervalos de tempo, avaliados em um grande estudo populacional.⁽⁸⁾ Esse risco parece ser maior que 85% em pacientes acima dos 45 anos.^(1,9) Isso se deve ao aumento de aneuploidias embrionárias que ocorrem com o envelhecimento do óvulo, em especial das trissomias, sendo as mais comuns as trissomias do 15, 16 e 22.^(9,10) Apesar do risco de perdas por aneuploidias com o aumento da idade materna, observa-se um aumento da chance de perda de embriões euploides com o aumento do número de abortamentos, em especial a partir do quinto ou sexto aborto.⁽¹¹⁾ A proporção de abortos aneuploides diminui de 60,9% em mulheres com duas ou três perdas para 24,4% em mulheres acima de seis ou mais abortamentos.^(9,11)

Entretanto, cerca de 50% dos casos de PGR permanecem sem fator etiológico definido pelos protocolos investigativos atuais. Entre as causas conhecidas de perda de repetição, estão as alterações genéticas ou cromossômicas nos pais ou no embrião, alterações imunes maternas, distúrbios endócrinos, trombofilias hereditárias ou adquiridas, fatores ambientais, fatores infecciosos (endometrites) e alterações anatômicas uterinas.^(1,5-7,9,12)

A chance de sucesso gestacional é semelhante em mulheres com PGR que tenham fatores de riscos identificados ou não.⁽¹³⁻¹⁵⁾ A maioria dos estudos demonstrou taxas de nascidos vivos em torno de 65% a 70%, independentemente do fator causal.^(9,13-15) O uso de tratamentos empíricos para melhorar as taxas de gestação em

mulheres sem fatores de risco identificáveis não apresenta evidência clínica.^(2,3)

Diante de tantas incertezas, o que podemos afirmar é que a progesterona é essencial para o estabelecimento e a manutenção da gravidez, uma vez que ela é responsável pelas alterações secretórias no endométrio, preparando-o para a implantação.^(6,16) O papel central da progesterona na gestação inicial tem levado muitos clínicos e pesquisadores a hipotetizar que a sua deficiência seria uma possível causa de abortamentos.^(6,15,17) A suplementação de progesterona na gestação inicial tem sido, portanto, investigada em dois contextos: para prevenção de novos abortamentos em mulheres assintomáticas com perdas gestacionais de repetição e como medida de resgate em mulheres com sangramento na gestação inicial.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Cada progestágeno apresenta diferentes propriedades farmacológicas e efeitos biológicos dependendo da molécula da qual foi originada e da sua via de administração.⁽¹⁸⁾ A progesterona natural suprime a contratilidade miometrial e inibe o amadurecimento cervical. Sua forma micronizada é administrada diariamente por via vaginal ou oral. A vantagem da administração vaginal da progesterona micronizada é a sua alta biodisponibilidade, sem a primeira passagem hepática.^(16,18,19) Já a didroprogesterona é uma retroprogesterona altamente seletiva, ligando-se exclusivamente aos receptores de progesterona, administrada via oral. Por outro lado, a 17- α -hidroxiprogesteroína tem efeito progestagênico fraco e ação glicocorticoide, sendo sua administração idealmente por via intramuscular.⁽¹⁶⁾

A administração crônica da progesterona pode estar relacionada a numerosos efeitos colaterais, tais como: cefaleia, dor mamária, constipação, náuseas, tonteira, edema, hipotensão, entre outros. A progesterona sintética não é quimicamente idêntica à progesterona natural e pode exercer alguns efeitos antiandrogênicos no sistema nervoso central, além de causar alterações no nível de lipídeos e no metabolismo de glicose, tonteira e sedação. Os efeitos colaterais da progesterona vaginal incluem sonolência, redução da libido, dispareunia, prurido vaginal, sangramento associado a cólicas, dor mamária, fadiga, irritabilidade e calor local. Além disso, a progesterona natural micronizada pode causar alterações do humor, sedação e redução da atividade mental.⁽²⁰⁾

No organismo feminino, a progesterona é produzida pelo corpo lúteo de forma pulsátil, em resposta aos pulsos do hormônio luteinizante (LH).^(6,21) Ela atua no compartimento uterino propiciando alterações estruturais do estroma e das glândulas endometriais, com aumento da secreção de glicoproteínas e polipeptídeos na cavidade endometrial, permitindo o processo de decidualização e tornando o endométrio receptivo à implantação do embrião.⁽¹⁶⁾ A progesterona tem, portanto, papel essencial no processo de nidação. Além disso, durante a implantação e a gestação, ela parece reduzir a resposta imune materna, ajudando a prevenir a rejeição

do embrião, aumentar a quiescência uterina e reduzir a contratilidade uterina.⁽¹⁶⁾

O reconhecimento imunológico da gravidez inicia uma série de alterações, que resultam em imunotolerância em relação ao feto. Vários componentes do sistema imunológico, como células T reguladoras (Treg), células *natural killer* (NK) e citocinas, contribuem para criar um ambiente favorável ao feto, e muitas dessas alterações funcionais são orquestradas e controladas pela progesterona, seja diretamente ou por meio de mediadores. O mediador induzido pela progesterona – fator de bloqueio induzido pela progesterona (PIBF) – atua a favor da imunidade do tipo Th2, aumentando a produção de citocinas do tipo Th2. A gravidez é caracterizada por um padrão de citocinas Th2 dominante. Mulheres com PGR têm demonstrado um perfil de citocinas Th1 dominante. A progesterona e a didrogesterona oral regulam positivamente a produção de citocinas do tipo Th2 e suprimem a produção de citocinas Th1 e Th17 *in vitro*. Tanto as citocinas do tipo Th1 TNF- α e IFN- γ quanto a citocina Th17/IL-17 possuem atividades embriotóxicas e antitrofoblásticas. A IL-17 e a IL-22 produzidas pelas células T auxiliares estão envolvidas na rejeição do aloenxerto e, portanto, podem ser responsáveis pela rejeição do HLA-C paterno expresso no trofoblasto. As células Th17 (produtoras de IL-17 e IL-22) e Th22 (produtoras de IL-22) apresentam plasticidade e podem produzir IL-22 e IL-17 em associação com citocinas do tipo Th2 ou com citocinas do tipo Th1. A IL-17 e a IL-22 produzidas pelas células T não são prejudiciais ao conceito, se elas também produzirem a IL-4. Outro importante mecanismo de proteção está relacionado com a expansão e a ação das células T reguladoras, que desempenham um papel importante na indução da tolerância em gestantes. As células Treg estão aumentadas na interface materno-fetal. No aborto, ocorre uma redução do número de células Treg efetoras totais.⁽²²⁾

O “defeito de fase lútea” (DFL) é considerado uma das causas de aborto euploide.⁽¹⁷⁾ Ele é descrito como uma condição em que a progesterona endógena não é suficiente em manter a função secretória do endométrio, o que dificultaria a implantação e o crescimento normais do embrião.⁽²³⁾

Todos os testes propostos para diagnosticar DFL não são reproduzíveis, fisiopatologicamente relevantes e clinicamente práticos, não devendo ser recomendados.^(23,24) Soma-se à dificuldade em definir e diagnosticar o DFL, o fato de não se saber se a baixa de progesterona é a causa ou o efeito do abortamento.

O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão sobre o uso dos progestagênicos em mulheres com PGR sem causa aparente, abordando tipos de progestagênicos e resultados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises.

MÉTODOS

Uma busca abrangente e não sistemática sobre o uso da “progesterona” na PGR foi realizada em bases de dados

on-line (PubMed, Cochrane, SciELO), utilizando os termos “progesterone”, “dydrogesterone”, “recurrent pregnancy loss” e “recurrent abortion”, como palavras-chave. Cerca de 60 artigos tiveram seus títulos e resumos lidos pelos autores. Os critérios de inclusão foram: referências bibliográficas em inglês, estudos com rigor metodológico adequado, estudos cujo assunto envolvessem o uso de quaisquer progestagênicos em pacientes com PGR e artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos que não se encaixassem no critério de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Após a leitura completa dos artigos selecionados, foram utilizados também artigos de interesse citados nas referências deles.

RESULTADOS

O estudo controlado, prospectivo e randomizado de El-Zibdeh⁽²⁵⁾ (Amman; janeiro de 1994 a dezembro de 2000) avaliou o uso da didrogesterona oral (Duphaston®; 10 mg duas vezes ao dia) comparada à injeção intramuscular de gonadotropina coriônica humana (hCG; 5.000 UI a cada quatro dias) ou a nenhum tratamento. Cento e oitenta mulheres com menos de 35 anos de idade e pelo menos três perdas consecutivas sem causa aparente foram incluídas. O tratamento foi iniciado após a confirmação da gravidez e mantido até 12 semanas de gestação. A taxa de aborto foi significativamente ($p < 0,05$) mais comum no grupo controle (29%; 14/48 mulheres) do que no grupo didrogesterona (13,4%; 11/82 mulheres). Não houve diferença entre o grupo hCG (18%; 9/50 mulheres) e o grupo controle. Complicações obstétricas e parto foram semelhantes nos três grupos. Houve um caso de defeito de fechamento de tubo neural e um caso de hidropsia não imunitária no grupo de didrogesterona.⁽²⁵⁾

Já o estudo publicado por Kumar *et al.*⁽²⁶⁾ (Nova Deli; maio de 2010 a abril de 2013) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou o uso de didrogesterona (Duphaston®) ou placebo em mulheres com PGR idiopática ou nenhuma história de abortamento. Trezentos e sessenta mulheres entre 18 e 35 anos com história de mais de três abortamentos de primeiro trimestre foram randomizadas para receber dois comprimidos de 10 mg de didrogesterona ao dia ou placebo, do tempo da randomização até 20 semanas de gestação. Mulheres grávidas (180) saudáveis, sem história de perda e pelo menos um parto vivo foram recrutadas como controle. A ocorrência de novo abortamento foi maior nas pacientes de PGR usando placebo (16,8%), em comparação com as mulheres saudáveis (3%) ($p < 0,05$). O risco de novo aborto nas pacientes com PGR foi 2,4 vezes maior no grupo placebo (16,8%) *versus* grupo tratamento (6,9%) (risco relativo [RR]: 2,4, intervalo de confiança [IC]: 1,3-5,9, $p < 0,001$).⁽²⁶⁾

O estudo PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriage) foi um ensaio clínico (junho de 2010 a outubro de 2013) randomizado, duplo-cego,

placebo-controlado e multicêntrico que investigou se o uso da progesterona micronizada vaginal (Utrogestan®) poderia aumentar as taxas de nascidos vivos após 24 semanas em pacientes com PGR idiopática. Um total de 1.568 mulheres, entre 18 e 39 anos, foi recrutado em 45 hospitais no Reino Unido e Países Baixos. As pacientes (836 mulheres) que engravidaram naturalmente dentro de um ano foram randomizadas para receber 400 mg de progesterona vaginal micronizada duas vezes ao dia ou placebo, iniciada logo após o teste positivo para gravidez e mantida até 12 semanas de gestação. Uma diferença percentual mínima de 10 pontos em relação à taxa de nascidos vivos após 24 semanas deveria ser observada entre o grupo progesterona e o placebo. A taxa total de nascidos vivos após 24 semanas foi de 65,8% (262 de 398 mulheres) no grupo progesterona e de 63,3% (271 de 428 mulheres) no grupo placebo (risco relativo [RR]: 1,04, intervalo de confiança [IC] de 95%: -4,0-9,0). Não houve também diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas taxas de gravidez clínica, aborto, gestação ectópica, neomorto, resultados neonatais, idade média do aborto e parto prematuro.

Os autores concluíram que a terapia com progesterona micronizada não resultou em aumento significativo das taxas de nascidos vivos em mulheres com PGR inexplicada. Os resultados não devem ser generalizados para outras doses e preparações de progestagênios.⁽²⁷⁾

Embora os dados sejam conflitantes, revisão recente de Hass *et al.*,⁽²⁸⁾ que avaliou o uso dos progestagênios em pacientes com PGR sem causa aparente, concluiu que pode existir algum benefício na administração rotineira de progestagênios nesse grupo de mulheres, com redução das taxas de aborto de 27,5% para 20,1% (RR: 0,73, IC de 95%: 0,54-1,00) e aumento da taxa de nascidos vivos (RR: 1,07, IC de 95%: 1,00-1,13). A metanálise incluiu 12 ensaios clínicos, com um total de 1.856 mulheres. O progestágeno foi comparado com placebo ou nenhum tratamento. Porém, nessa metanálise, os tipos (natural ou sintético), as doses e as rotas de administração (oral, vaginal ou intramuscular) dos progestagênios variaram, bem como a época de início e duração da intervenção, conforme descrito no quadro 1. Portanto, os achados são baseados em evidências de moderada qualidade.⁽²⁸⁾

Quadro 1. Estudos incluídos em metanálise

Estudos	Tipos de intervenção	Eventos (abortos)/ progestógenos	Eventos (abortos)/ Controle (placebo)	Risco relativo
El-Zibdeh (2005) ⁽²⁵⁾	10 mg de hidrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação	11/82	14/48	0,46 (0,23-0,93)
Kumar <i>et al.</i> (2014) ⁽²⁶⁾	10 mg de hidrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	12/175	29/173	0,41 (0,22-0,78)
Coomarasamy <i>et al.</i> (2015) ⁽²⁷⁾	400 mg de progesterona vaginal micronizada, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação, iniciadas após teste positivo de gravidez	128/398	143/428	0,96 (0,79-1,17)
Swyer e Daley (1953) ⁽²⁹⁾	6 x 25 mg de <i>pellets</i> de progesterona inseridos na musculatura glútea	11/60	13/53	0,75 (0,37-1,52)
Shearman e Garrett (1963) ⁽³⁰⁾	Diferentes dosagens de hidroxiprogesterona IM, dose semanal variável de acordo com a idade gestacional	5/27	5/23	0,85 (0,28-2,58)
Levine (1964) ⁽³¹⁾	500 mg de caproato de hidroxiprogesterona IM, dose semanal, até 36 semanas de gestação	4/15	8/15	0,50 (0,19-1,31)
Goldzieher (1964) ⁽³²⁾	10 mg de medroxiprogesterona oral, 1 vez ao dia	5/23	5/31	1,35 (0,44-4,11)
McDonald <i>et al.</i> (1972) ⁽³³⁾	10 mg de hidrogesterona oral, 3 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	3/20	3/20	1,00 (0,23-4,37)
Reijnders <i>et al.</i> (1988) ⁽³⁴⁾	500 mg IM de caproato de hidroxiprogesterona, dose semanal, de 7 até 12 semanas de gestação	2/32	1/32	2,00 (0,19-20,97)
Klopper e MacNaughton (1965) ⁽³⁵⁾	50 mg de cyclopentyl enol oral, 2 vezes ao dia	8/18	5/15	1,33 (0,55-3,22)
Ghosh <i>et al.</i> (2014) ⁽³⁶⁾	100 mg de progesterona vaginal micronizada, 3 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação	Controle: grupo de mulheres sem abortamentos; estudo não incluído nos gráficos avaliados		
Agarwal (2016) ⁽³⁷⁾	200 mg de progesterona oral micronizada, 2 vezes ao dia, até 16 semanas de gestação	1/30	5/30	0,2 (0,02-1,61)

IM: intramuscular; mg: miligrama.

Fonte: Adaptado de Hass DM, *et al.* 2019.⁽²⁸⁾

Outra metanálise de Saccone *et al.*,⁽³⁸⁾ que envolveu 10 ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.586 mulheres com PGR idiopática, avaliou os efeitos do progestágeno, sintético ou natural, administrado no primeiro trimestre e iniciado após a confirmação da gravidez. Uma redução da taxa de abortamento (RR: 0,72, IC de 95%: 0,53-0,97) e um aumento da taxa de nascidos vivos (RR: 1,07, IC de 95%: 1,02-1,15) foram observados usando o progestágeno sintético. Nenhuma outra diferença estatisticamente significativa foi encontrada nos outros resultados secundários, incluindo parto pré-termo (RR: 1,09, IC de 95%: 0,71-1,66), mortalidade neonatal (RR: 1,80, IC de 95%: 0,44-7,34) e anormalidades genitais fetais (RR: 1,68, IC de 95%: 0,22-12,62). Os autores ponderaram que os estudos eram antigos, com múltiplas formulações, doses e rotas de administração dos progestagênios, sendo difícil a recomendação de qualquer regime particular. Além disso, em todos os estudos, o progestágeno foi iniciado após o teste positivo de gravidez, não se podendo inferir se o uso da progestágeno seria mais efetivo se iniciado após a fase lútea.⁽³⁸⁾ Os estudos avaliados na metanálise de Saccone *et al.*⁽³⁸⁾ estão descritos no quadro 2.

O ensaio clínico PRISM (*PRogesterone In Spontaneous Miscarriage*) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que avaliou o uso da progesterona vaginal micronizada (Utrogestran®) em

pacientes com sangramento vaginal nas primeiras 12 semanas de gestação. Esse estudo recrutou 4.153 mulheres em 48 hospitais do Reino Unido e ocorreu de maio de 2015 a julho de 2017. As mulheres recrutadas tinham entre 16 e 39 anos de idade. Mulheres acima de 39 anos não foram elegíveis pela maior probabilidade de aneuploidias. As pacientes foram randomizadas para receber supositório vaginal de progesterona 400 mg ou placebo duas vezes ao dia, desde o início do sangramento até 16 semanas de gestação. A taxa de nascidos vivos foi de 75% no grupo progesterona e de 72% no grupo placebo (RR: 1,09, IC de 95%: 1,0-1,07; $p = 0,08$). Quando os grupos foram subdivididos em relação ao número de abortos prévios, o grupo que apresentava três ou mais abortamentos anteriores beneficiou-se com o uso da progesterona (72% no grupo progesterona vs. 57% no grupo placebo; RR: 1,28, IC de 95%: 1,08-1,51; $p = 0,004$). Os autores sugeriram um possível efeito benéfico da progesterona em mulheres com três ou mais abortamentos, uma vez que o número de abortos euploides aumenta com o número de abortos prévios. Os resultados observados não podem ser generalizados para os outros tipos, doses e rotas de progestagênios.⁽³⁹⁾

Uma reavaliação crítica dos dois grandes ensaios clínicos multicêntricos realizados no Reino Unido (PROMISE e PRISM) concluiu que a eficácia da progesterona micronizada na prevenção de novos abortamentos

Quadro 2. Estudos incluídos e doses de progestagênios utilizadas em metanálise

Estudos	Tipos de intervenção	Eventos (abortos)/ progestógenos	Eventos (abortos)/ controle	Risco relativo
El-Zibdeh (2005) ⁽²⁵⁾	10 mg de didrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação	11/82	14/48	0,46 (0,23-0,93)
Kumar <i>et al.</i> (2014) ⁽²⁶⁾	10 mg de didrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	12/175	29/173	0,41 (0,22-0,78)
Coomarasamy <i>et al.</i> (2015) ⁽²⁷⁾	400 mg de progesterona vaginal micronizada, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação, iniciadas após teste positivo de gravidez	128/398	143/428	0,96 (0,79-1,17)
Swyer e Daley (1953) ⁽²⁹⁾	6 x 25 mg de <i>pellets</i> de progesterona inseridos na musculatura glútea	7/27	9/20	0,58 (0,26-1,28)
Shearman e Garrett (1963) ⁽³⁰⁾	Diferentes dosagens de hidroxiprogesterona IM, dose semanal variável de acordo com a idade gestacional	5/27	5/23	0,85 (0,28-2,58)
Levine (1964) ⁽³¹⁾	500 mg de caproato de hidroxiprogesterona IM, dose semanal, até 36 semanas de gestação	4/15	8/15	0,50 (0,19-1,31)
Goldzieher (1964) ⁽³²⁾	10 mg de medroxiprogesterona oral, 1 vez ao dia	2/8	4/10	0,63 (0,15-2,59)
MacDonald <i>et al.</i> (1972) ⁽³³⁾	10 mg de didrogesterona oral, 3 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	3/20	3/20	1,00 (0,23-4,37)
Reijnders <i>et al.</i> (1988) ⁽³⁴⁾	500 mg IM de caproato de hidroxiprogesterona, dose semanal, de 7 até 12 semanas de gestação	2/32	1/32	2,00 (0,19-20,97)
Klopper e MacNaughton (1965) ⁽³⁵⁾	50 mg de cyclopentyl enol oral, 2 vezes ao dia	8/18	5/15	1,33 (0,55-3,22)

IM: intramuscular; mg: miligrama.

Fonte: Adaptado de Saccone G, *et al.* 2017.⁽³⁸⁾

em mulheres com PGR idiopática aumenta com o número de abortos prévios. Para o subgrupo de mulheres com história de um ou mais abortos prévios e sangramento na gestação, a taxa de nascidos vivos foi de 75% com progesterona *versus* 70% com placebo (diferença de 5%; RR: 1,09, IC de 95%: 1,03-1,15; $p = 0,003$). O benefício foi maior no subgrupo de mulheres com três ou mais perdas anteriores e sangramento atual; a taxa de parto foi de 72% no grupo da progesterona *versus* 57% no grupo placebo (diferença de 15%; RR: 1,28, IC de 95%: 1,08-1,51; $p = 0,004$). Os autores discutem a necessidade de identificar as populações-alvo para o uso da progesterona. Uma vez que o número de abortos euploides aumenta com o aumento do número de abortos prévios, o chamado “defeito de fase lútea” poderia ser considerado nessas pacientes. Os resultados desses estudos não devem ser generalizados para os outros progestagênios, tais como a didrogesteron ou a 17-alfa-hidroxiprogesterona. O estudo não sugere quaisquer benefícios da progesterona em mulheres com sangramento e nenhuma história de perda anterior.⁽⁴⁰⁾

O quadro 3 resume os principais efeitos da progesterona micronizada na gestação inicial de acordo com os estudos PROMISE e PRISM.

O uso da progesterona é recomendado no primeiro trimestre, período no qual ocorre a organogênese, existindo, portanto, a possibilidade de ocorrência de anomalias congênitas, bem como de efeitos a longo prazo.⁽¹⁷⁾ O estudo PROMISE não encontrou diferença entre os grupos tratamento e placebo para os resultados de “qualquer anomalia congênita” e “anomalia congênita genital”. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo PRISM, não sendo encontradas diferenças entre mulheres tratadas com progesterona vaginal

micronizada e aquelas que receberam placebo para o resultado de “distúrbios congênitos, familiares e genéticos”.^(17,27,39) A didrogesteron não é licenciada no Reino Unido e nos Estados Unidos, existindo alguns estudos sugerindo danos potenciais desse medicamento, particularmente doenças cardíacas congênitas.⁽¹⁷⁾

Outra metanálise, publicada por Devall *et al.*,⁽⁴¹⁾ avaliou a eficácia e o perfil de segurança dos diferentes progestagênios utilizados no tratamento de ameaça de aborto ou aborto recorrente. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (sete), totalizando 5.682 mulheres, sendo os seguintes tratamentos avaliados: progesterona vaginal micronizada, didrogesteron, progesterona micronizada oral e 17-alfa-hidroxiprogesterona. Embora a medroxiprogesterona e a ciclopentil progesterona tenham sido usadas no passado, elas não foram avaliadas no estudo, uma vez que não são usadas há mais de 50 anos. Nas pacientes com PGR, o resultado de um único ensaio (826 mulheres) avaliando o uso da progesterona vaginal *versus* placebo não demonstrou nenhum efeito nas taxas de nascidos vivos (RR: 1,04, IC de 95%: 0,95-1,15). A evidência da didrogesteron, comparada ao placebo, para mulheres com PGR é muito baixa e seus benefícios permanecem desconhecidos. Não houve dados disponíveis para avaliar a eficácia da progesterona micronizada oral ou da 17-alfa-hidroxiprogesterona. Os autores concluem que existe pouca ou nenhuma diferença do uso dos progestagênios na taxa de nascidos vivos para mulheres com ameaça de aborto ou PGR. Entretanto, a progesterona vaginal micronizada poderia aumentar a taxa de nascidos vivos em mulheres com ameaça de aborto e com história de um ou mais abortos anteriores (RR: 1,08, IC 95%: 1,02-1,15). Nenhum outro tipo de progestágeno foi eficaz em tratar mulheres com ameaça de aborto ou abortos recorrentes.⁽⁴¹⁾

Um ensaio clínico randomizado recente de Kale *et al.*⁽⁴²⁾ (Aurangabad, Índia; 2022) comparou o efeito da progesterona vaginal 600 mg/dia com a didrogesteron oral 30 mg/dia, em mulheres com pelo menos duas perdas gestacionais de repetição e sangramento vaginal. Foram incluídas no estudo mulheres com mais de 12 semanas de gestação e excluídas pacientes com doenças sistêmicas, feto com ausência de polo cefálico ou de atividade cardíaca fetal ao ultrassom, portadoras de doenças autoimunes (tais como síndrome de anticorpo antifosfolípide e lúpus) e portadoras de malformações mullerianas. Um total de 200 pacientes, entre 28-35 anos, com feto com batimentos cardíacos fetais (BCFs) confirmados ao ultrassom e orifício externo fechado, foram randomizadas para receber progesterona intravaginal ($n = 100$) ou didrogesteron oral ($n = 100$). O tempo necessário para a completa parada do sangramento, após a primeira dose das medicações, foi estatisticamente menor em mulheres que receberam didrogesteron, em comparação àquelas que receberam progesterona intravaginal ($53,90 \pm 9,09$ vs. $94,60 \pm 7,29$ h, $p < 0,0001$). A manutenção da gestação além de 24 semanas foi observada em 70 pacientes do grupo

Quadro 3. Efeito da progesterona micronizada na gestação inicial

Quadro clínico	Efeito da suplementação da progesterona vaginal na taxa de nascidos vivo
Sangramento na gestação inicial sem a história de abortamentos	Nenhum benefício (RR: 0,99; IC de 95%: 0,95-1,04)
Sangramento na gestação inicial e história de um ou mais abortamentos	Benefício (RR: 1,09; IC de 95%: 1,03-1,15)
Sangramento na gestação inicial e história de mais de 3 abortamentos	Benefício (RR: 1,28; IC de 95%: 1,08-1,51)
Gravidez inicial sem sangramento com 3 perdas anteriores	Nenhum benefício (RR: 1,01; IC de 95%: 0,89-1,14)
Gravidez inicial sem sangramento com 4 ou mais perdas anteriores	Possível benefício (RR: 1,09, IC de 95%: 0,92-1,28)

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Coomarasamy A, *et al.* 2020.⁽⁴⁰⁾

progesterona intravaginal versus 75 pacientes do grupo de didrogesterona. Entretanto, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p = 0,5267$). A manutenção da gestação até o termo, isto é, 37 semanas de gestação (viabilidade fetal confirmada ao ultrassom), foi notada em 63 pacientes do grupo progesterona vaginal versus 72 pacientes do grupo didrogesterona oral. Essa diferença também não foi estatisticamente significativa ($p = 0,5267$).⁽⁴²⁾

CONCLUSÃO

O tratamento da PGR depende da modificação dos fatores de risco associados. Em pacientes em que nenhum fator de risco é encontrado, a indicação da progesterona vaginal micronizada está condicionada à presença de sangramento na gestação em curso. Para pacientes com sangramento de primeiro trimestre e história de pelo menos um aborto anterior, a progesterona vaginal micronizada poderia ser indicada. A dose recomendada, por alguns especialistas e entidades, é de 400 mg duas vezes ao dia, iniciando-se no momento do início do sangramento vaginal, sendo mantida até 16 semanas completas de gestação. Em pacientes com perdas de repetição sem sangramento na gestação atual, apenas o rastreio para fatores de risco e o tratamento deles devem ser realizados, juntamente com aconselhamento e suporte. A eficácia do uso de outros progestagênicos em PGR e ameaça de aborto ainda é incerta. Uma vez que o efeito terapêutico dos progestagênicos pode estar relacionado a imunomodulação, é possível que a progesterona iniciada na gestação inicial, como na fase lútea, melhore os resultados. O desenvolvimento de novas pesquisas, portanto, torna-se necessário para avaliação do uso dos progestagênicos durante a fase lútea em mulheres com PGR. Enquanto restam dúvidas sobre o “tratamento ideal” de pacientes com PGR inexplicada, a administração de “progesterona” deve ser discutida individualmente com cada mulher. As pacientes devem ter consciência do possível efeito benéfico de algumas formulações de progestagênicos e de que, no entanto, o uso deles não é garantia de sucesso. Individualizar o tratamento levando em conta especialmente a idade materna, o número de abortos prévios e o sangramento na gestação em curso pode evitar tratamentos que trazem custos e não são isentos de efeitos colaterais. Deve-se ter em mente que o apoio psicológico é fundamental para esse grupo de mulheres, uma vez que as terapias empíricas para melhorar as taxas de gestação e parto ainda carecem de conclusões finais.

REFERÊNCIAS

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368(9535):601-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent miscarriage, investigation and treatment of couples. London: RCOG; 2011. (Green Top Guideline; no. 17).

3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
4. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
5. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1234-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166
6. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(1):85-101. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.11.005
7. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(10):913-21. doi: 10.3949/ccjm.73.10.913
8. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt I, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-12. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708
9. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z
10. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1473-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.041
11. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000;73(2):300-4. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00495-1
12. Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(1):36-44. doi: 10.1111/ajo.12920
13. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 1997;12(2):387-9. doi: 10.1093/humrep/12.2.387
14. Musters AM, Taminiau-Bloem EF, van den Boogaard E, van der Veen F, Goddijn M. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: patients' perspectives. *Hum Reprod*. 2011;26(4):873-7. doi: 10.1093/humrep/der021
15. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021;397(10285):1675-82. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00681-4
16. Ozlu T, Gungor AC, Donmez ME, Duran B. Use of progestogens in pregnant and infertile patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):495-503. doi: 10.1007/s00404-012-2340-4
17. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002
18. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S7-S16. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014
19. Sitruk-Ware R. Routes of delivery for progesterone and progestins. *Maturitas*. 2007;57(1):77-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.02.015
20. Goleitani NV, Keith DR, Gorsky SJ. Progesterone: review of safety for clinical studies. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007;15(5):427-44. doi: 10.1037/1064-1297.15.5.427
21. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1416-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010
22. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction. *Front Immunol*. 2021;12:717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808

23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128
24. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):103-12. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.003
25. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):431-4. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.007
26. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357-63.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
27. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141-8. doi: 10.1056/NEJMoa1504927
28. Hass DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
29. Swyer GI, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *Br Med J*. 1953;1(4819):1073-7. doi: 10.1136/bmj.1.4819.1073
30. Shearman RP, Garrett WJ. Double-blind study of effect of 17-hydroxyprogesterone caproate on abortion rate. *Br Med J*. 1963;1(5326):292-5. doi: 10.1136/bmj.1.5326.292
31. Levine L. Habitual abortion. A controlled clinical study of progestational therapy. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1964;72:30-6.
32. Goldzieher JW. Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *JAMA*. 1964;188:651-4. doi: 10.1001/jama.1964.03060330031008
33. MacDonald RR, Goulden R, Oakey RE. Cervical mucus, vaginal cytology and steroid excretion in recurrent abortion. *Obstet Gynecol*. 1972;40(3):394-402.
34. Reijnders FJ, Thomas CM, Doesburg WH, Rolland R, Eskes TK. Endocrine effects of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate during early pregnancy: a double-blind clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(5):462-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb12797.x
35. Klopper A, MacNaughton M. Hormones in recurrent abortion. *BJOG*. 1965;72(6):1022-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1965.tb01533.x
36. Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B, Ganesh A. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(7):1871-6. doi: 10.1111/jog.12456
37. Agarwal N. Role of inflammatory markers in recurrent pregnancy loss and effect of oral micronized therapy on these cases. *Clinical Trials registration number: CTRI/2016/09/007278* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 12]. Available from: http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=14740&EncHid=&modid=&compid=%27%2714740det%27
38. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430-8.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
39. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-24. doi: 10.1056/NEJMoa1813730
40. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006
41. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(4):CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2
42. Kale AR, Kale AA, Yelikar K. A comparative, randomized control trial in patients of per vaginal bleeding comparing efficacy of oral dydrogesterone versus vaginal progesterone in successful pregnancy outcome for patients with recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(6):591-5. doi: 10.1007/s13224-021-01473-2