



MATTER GROUP

— SAÚDE DA MULHER —



APRESENTAÇÃO DE EDITORIAL
PREVENÇÃO DO PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO:
AVALIAÇÃO UNIVERSAL DO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO E
PROGESTERONA VAGINAL EM MULHERES COM COLO DO ÚTERO
CURTO: TEMPO DE AÇÃO

Prevention of spontaneous preterm birth: universal cervical length assessment and vaginal progesterone in women with a short cervix: time for action!



Stuart Campbell, MD

In this issue of the Journal, Romero et al¹ report the results of an individual patient data (IPD) meta-analysis on the use of daily vaginal progesterone in women with a mid-trimester short cervix (≤ 25 mm) in the prevention of preterm birth (PTB).

An IPD meta-analysis is a type of systematic review in which the original research data for each participant of each study are sought directly from the investigators responsible for the studies. The IPD approach enables data verification, reanalysis of the data in a consistent way, and standardization of outcomes across trials and allows the investigation of whether an intervention is more or less effective for different patient subgroups.

which represent 1–2% of all births but account for about 60% of all neonatal mortality and nearly 50% of all long-term neurological morbidity.^{2,3}

The morbidities include respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, sepsis, and retinopathy of prematurity. Long-term complications include cognitive disorders, social and behavioral problems, and cerebral palsy.

This recital of the well-known complications of preterm birth does not convey the devastating financial, social, and emotional effects on the parents or the affected children.⁴ In the United States, the short-term hospital costs during the

INTRODUÇÃO



- **Resultados de meta-análise: dados das pacientes individuais a partir de ensaios clínicos prévios**
(Gestantes com idades gestacionais distintas)
- **Uso diário de progesterona vaginal**
(200mg de progesterona micronizada ou 90mg de gel de progesterona)
- **Mulheres com colo uterino curto em medidas variáveis**
(10, 20, 25mm de comprimento)

Influência de diversos fatores que desencadeiam e evitam
PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO

INTRODUÇÃO



Meta-análise: Dados Individuais Pacientes (IPD)

Revisão sistemática

Dados utilizados de cada participante são obtidos diretamente dos pesquisadores responsáveis

Permite verificação dos dados originais e sua reanálise

Investiga se a intervenção é mais, ou menos, eficaz para diferentes subgrupos

INTRODUÇÃO



- **05 ensaios clínicos controlados randomizados**
(Todos de alta qualidade)
- **Foram incluídas repercussões neonatais e infantis**
Síndrome do Desconforto Respiratório
Morbimortalidade Neonatal
Baixo Peso ao nascimento (Peso < 1.500g / < 2.500g)
Utilização Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo)
Morte Neonatal
Ventilação mecânica no pós-parto imediato
- **Idade gestacional incluída entre 28-36 semanas**

INTRODUÇÃO



Principal problema na obstetrícia hoje:

PREMATURIDADE RECÉM-NASCIDOS (RN)

AUMENTO DOS CUSTOS COM HOSPITALIZAÇÃO

REPERCUSSÕES NEONATAIS E DA PRIMEIRA INFÂNCIA

MORTALIDADE NEONATAL

75% mortalidade perinatal ocorrem em RN prematuros

- Principalmente em prematuros <32 semanas
- 1,0 - 2,0 % de todos os nascimentos
- 60% de toda mortalidade neonatal
- 50% de toda morbidade neurológica a longo prazo

INTRODUÇÃO



- **Repercussões devastadoras**
(Âmbito Financeiro, econômico e social)
- **Gasto estimado em US\$ 5,8 bilhões/ano EUA**
(Apenas no primeiro ano de vida de RN prematuros)

Em 2007: US\$ 26,2 bilhões/ano com repercussões

- **Taxas globais crescentes de PPE (EUA)**
2006-2014: decréscimo 14% por campanhas gestação adolescente
2016-2017: aumento crescente, atingindo taxa de 9,8% gestações
- superior a países da Comunidade Européia (5-9%)

FISIOPATOGENIA DO PPE

BLOQUEIO FUNCIONAL PROGESTERONA

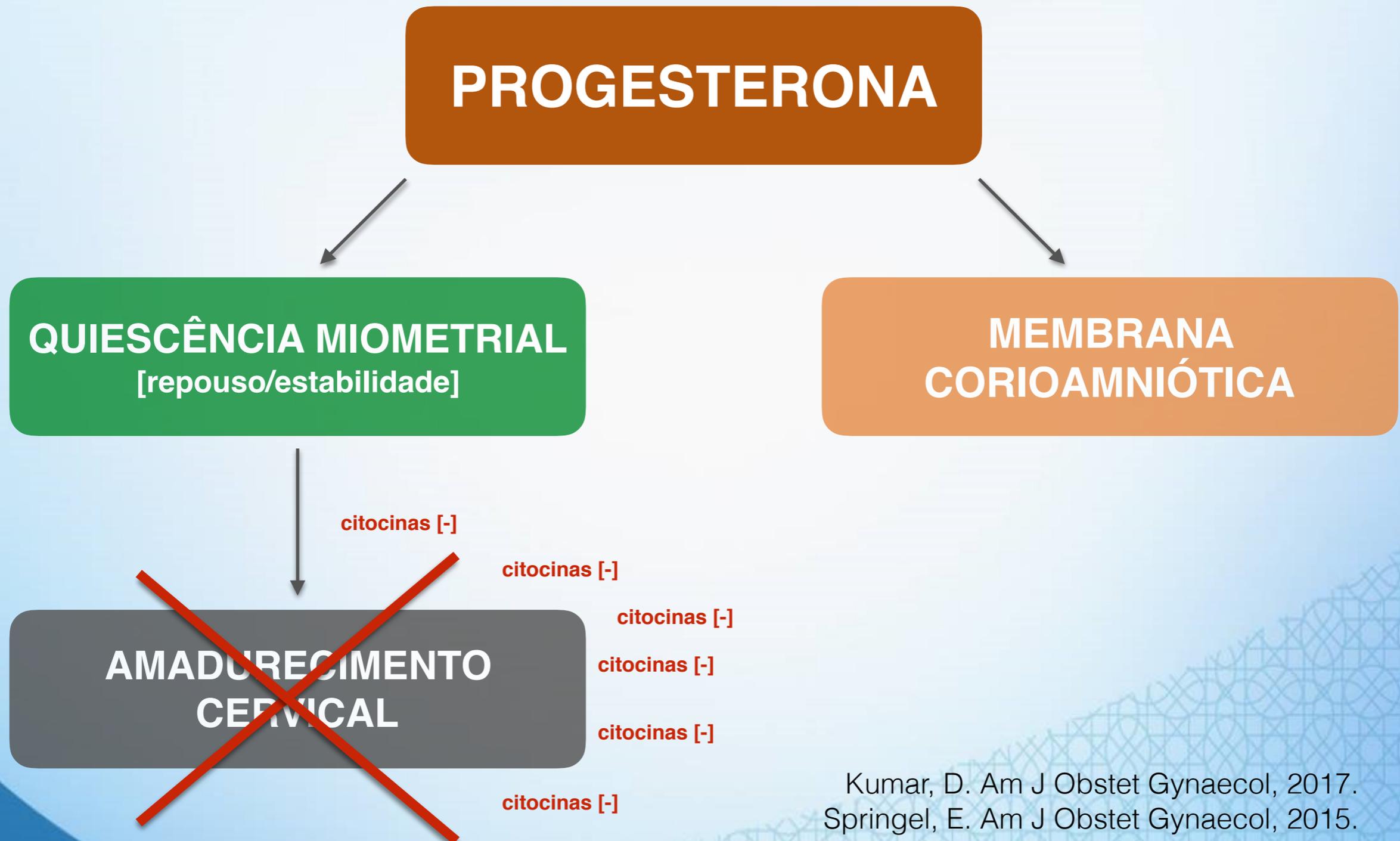


PERDA DE TAMPÃO MUCOSO
(propriedades anti-inflamatórias)

INFLAMAÇÃO INTRA-AMNIÓTICA
(grau variável)

ENCURTAMENTO CERVICAL PREMATURO

AÇÃO DA PROGESTERONA



Kumar, D. Am J Obstet Gynaecol, 2017.
Springel, E. Am J Obstet Gynaecol, 2015.

ULTRASSONOGRAFIA



Através de ultrassonografias aleatórias

- Determina-se a relação entre comprimento colo curto (CC) e PPE
- Gestações únicas e múltiplas
- Independente de história prévia de PPE

Goldenberg (EUA)

- 1,9% de mulheres que tiveram PPE <32 semanas gestação com colo curto entre 22-24 semanas;
(48% destas mulheres apresentavam valor preditivo positivo para PPE)

Goldenberg, R. Am J Public Health, 1998.
Honest, H. Health Techno Assess, 2009.

ULTRASSONOGRAFIA



Barros-Silva

- Realiza meta-análise de 16 ensaios clínicos
- Estabelece relação positiva entre colo curto e PPE em praticamente todos os estudos

Fetal Medicine Foundation

- 39.000 gestantes aleatórias
- Desenvolve modelo preditivo para PPE
- Correlaciona fatores de risco (idade e história prévia x colo uterino curto)

10% de falso positivo (<32sem)

- ♦ 38% por fatores maternos (PPE prévio, idade materna, grupo étnico, IMC, tabagismo e conização anterior)
- ♦ 55% por comprimento colo
- ♦ 69% por teste combinação

PROGESTERONA



- **Origem nos tratamentos de fertilização assistida (FIV)**

25 anos de uso para suporte luteal

- **Duas formas distintas de apresentação**

1. Gel contendo 90mg de progesterona natural

2. Cápsula vaginal 200mg com progesterona micronizada

- **02 ensaios clínicos randomizados multi-cêntricos**

Demonstram que uso de progesterona vaginal em mulheres com colo curto reduz PPE e suas repercussões neonatais e da primeira infância

- Diminuição de 44% em gestações <34 semanas

- Diminuição de 45% em gestações <33 semanas

RASTREIO

Consenso para TRIAGEM CERVICAL UNIVERSAL:

Gestantes entre 18-24 semanas gestação

Imagem USG de colo uterino curto $\leq 25\text{mm}$

Introdução de progesterona vaginal



FIGO é a única que mantém a recomendação de rastreio universal

Obs: ACOG, Society for Maternal-Fetal Medicine e National Institute for Health and Care Excellence recomendaram o uso de progesterona mas INTERROMPEM o rastreio universal.

Conde-Agudelo, A. Am J Obstet Gynecol, 2012.

ACOG. Obstet Gynecol, 2012.

NICE. Guidelines, 2018.

FIGO Working Group. Int J Gynaecol Obstet, 2015.

Estudo OPPTIMUM

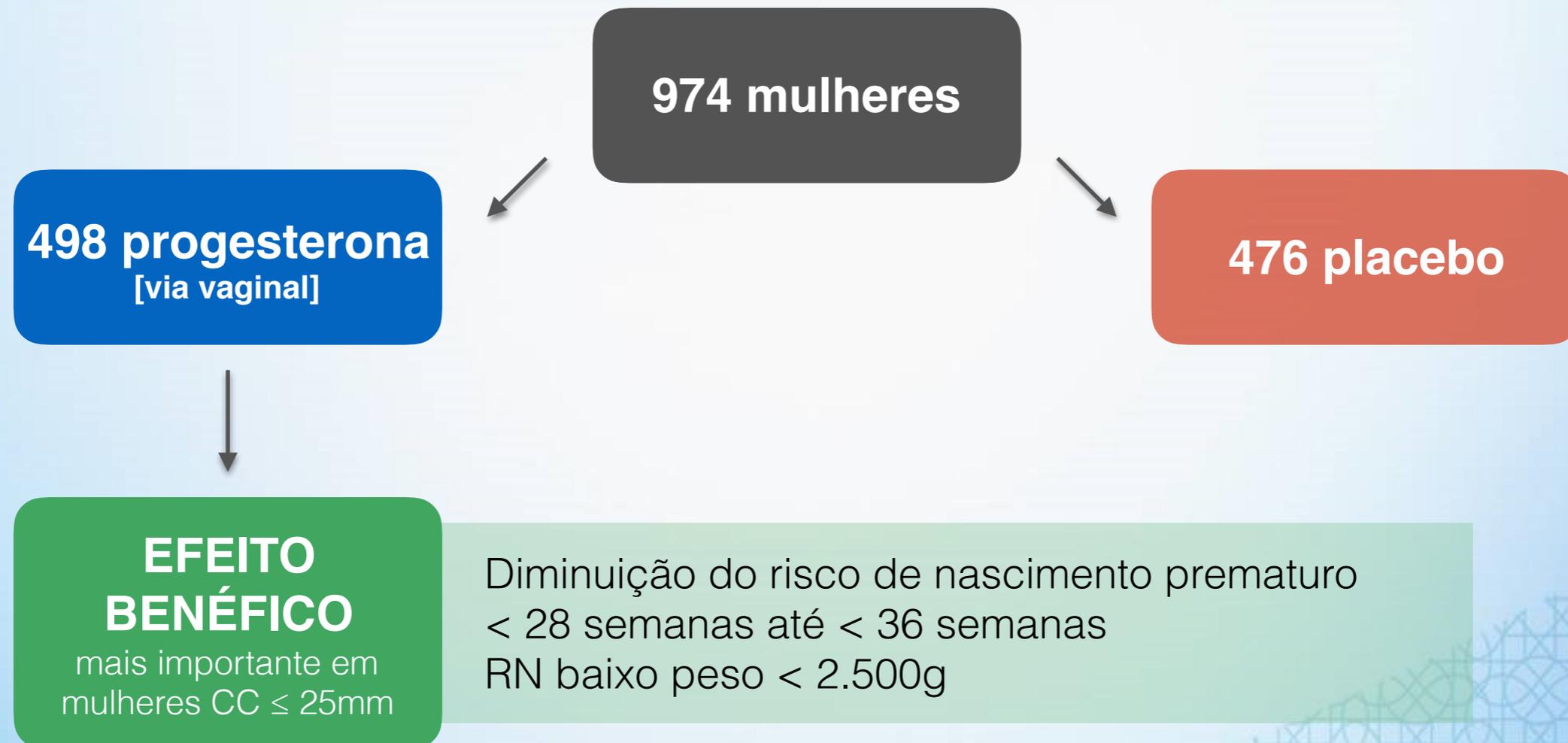


- **Grande estudo multi-cêntrico realizado no Reino Unido**
Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego
1228 mulheres com gestação única
- **Desestruturação do consenso sobre uso progesterona**
Estudo não encontra benefícios/malefícios no uso de progesterona vaginal na redução de PPE
- **Não inclui medidas de comprimento de colo cervical**
Foram incluídas após análise inicial dos dados obtidos
Não foram realizadas medidas em base de rastreamento universal, mas conforme pedido individual de cada médico

Estudo OPPTIMUM



- **É lançada nova versão atualizada: meta-análise IPD**
Dados obtidos diretamente Prof. Jane Norman



EXISTEM ALTERNATIVAS A PROGESTERONA VAGINAL?



CERCLAGEM UTERINA

Já utilizada para outros fins: insuficiência cervical congênita ou adquirida

Benéfico em mulheres com história prévia PPE e CC (2º trimestre)

Efeito fraco em mulheres com $CC < 10\text{mm}$ ou em uso de ATB ou tocolíticos

PESSÁRIO

Alternativa menos invasiva quando comparada a cerclagem uterina

Não há confirmação científica sobre eficácia de sua utilização em mulheres com colo curto no 2º trimestre de gestação

Berghella, V. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017.

Hassan, S. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011.

Goya, M. Lancet, 2012.

EXISTEM ALTERNATIVAS A PROGESTERONA VAGINAL?



Caproato de 17-Hidroxiprogesterona

- 25 anos de uso extensivo em mulheres com história de PPE
- Tratamento ganhou popularidade nos EUA após redução da prematuridade em estudo duplo-cego controlado (<37, 35 e 32sem)
- Após segunda análise, como parte de um estudo sobre cerclagem uterina com PPE prévio e CC não mostrou benefício do uso
- **Em último estudo controlado:**
 - Aumento da taxa de PPE (16,8% para 25%)
 - Interrupção do estudo antes da data prevista

Berghella, V. Am J Obstet Gynecol, 2012.
Nelson, D. Am J Obstet Gynecol, 2017.
Winer, N. Am J Obstet Gynecol, 2015.

PROGESTERONA VAGINAL É EFICAZ EM GESTAÇÃO GEMELAR?



- **Nascimento prematuros é o fator mais importante para morbimortalidade em gestações múltiplas**
- **Mais de 50% das mulheres apresentam risco aumentado PPE**
 - Risco aumentado em 8x (gestações <37sem)
 - Risco aumentado em 9x (gestações <32sem)
- **Meta-análise de 06 ensaios clínicos randomizados controlados demonstram:**
 - Administração de progesterona reduz o risco de PBE (30-35 semanas)
 - Diminuição de mortalidade neonatal, sem efeitos para o RN

DESEMPENHO NA AVALIAÇÃO UNIVERSAL DO COMPRIMENTO DO COLO



Está condicionada:

- População em estudo
- Comprimento do colo cervical (corte da medida: 10, 15, 20mm)
- Idade gestacional de rastreamento
- Prevalência geral de PPE na população estudada
- Medida de colo curto da população
- Idade gestacional preditiva a ser escolhida (<32 sem; <34 sem...)

DESEMPENHO NA AVALIAÇÃO UNIVERSAL DO COMPRIMENTO DO COLO



Consenso atual

MEDIDA DE COLO CERVICAL \leq 25MM

RASTREIO DEVERÁ SER REALIZADO ENTRE
18 E 24 SEMANAS GESTAÇÃO

[ajuste do exame anatômico fetal 2º trimestre // época ideal para aferir comprimento colo]

**ATENÇÃO
ESPECIAL**
A MULHERES

Afro-americanas; Idade <35a;
Obesas; Tabagistas
Multíparas;

} Propensas a
não participar
de rastreio

Miles, R. Fertil Steril, 1994.

CUSTOS EFETIVOS NA IMPLEMENTAÇÃO DE PROGRAMA NACIONAL



- **BLOOM e LEVENO**

Calculam gasto de US\$ 175 milhões/ano

Consideram gasto de USG TV de aproximadamente US\$ 237

Não discutem análises detalhadas de custo-efetividade

- **WERNER**

2,1% Incidência de PTB espontâneo <34 semanas

1,7% Prevalência para colo <15 mm na 18-24 semanas

Menor custo em comparação com nenhum rastreio (cuidados UTI-Neo e longo prazo)

- **EINERSON**

Rastreio cervical universal e uso de progesterona vaginal excluindo mulheres com PPE anterior foi mais custo-efetiva do que a triagem de uma população de alto risco apenas

RASTREIO UNIVERSAL

comprimento do colo do útero é economicamente viável ou rentável

Werner, E. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011.
Einerson, B. Am J Obstet Gynecol, 2016.
Pizzi, L. PharmacoEconomics, 2014.

IMPLEMENTANDO PROGRAMA DE RASTREIO



USG 2º trimestre é rotina em países desenvolvidos

- Estudo da anatomia fetal, localização placentária, identificação de restrição de crescimento

Método fácil para ultrassonografista experiente

- Medida do colo pode ser realizada pelo mesmo profissional
- Rápido: não deve demorar mais que 10 minutos
- Observar o colo por 30 segundos após a visualização do OCI e OCE detectando alterações dinâmicas que encurtem o comprimento funcional
- Medidas de colo ≤ 35 mm deverá ser verificada por USG TV

Boa aceitação (99,9% pacientes)

ACOG. Practice bulletin, 2009.
Khalifeh, A. Am J Obstet Gynecol, 2016.

PROGESTERONA E COMPRIMENTO DO COLO FUNCIONAM NO MUNDO REAL?



SON, Chicago

- Introduz rastreio entre 18-24 semanas de gestação
- Mulheres sem história prévia de PPE
- Uso de progesterona em colo cervical $\leq 20\text{mm}$
- Houve significativa redução na frequência de PPE

GESTAÇÕES < 34 SEMANAS
1:500 PPE

GESTAÇÕES < 37 SEMANAS
1:134 PPE

NEWNHAN, Austrália Ocidental

- 2014: implementa programa rastreio universal
- Inicia tratamento com progesterona em colo cervical $\leq 25\text{mm}$
- Redução de 7,6% de prematuridade entre 2014-2015

Son, M Am J Obstet Gynecol, 2016.
Newham, JP. Front Public Health, 2017.
Kalifeh, A. J Matern Fetal Neonat Med, 2017.

CONCLUSÃO



- **Fusão de conhecimentos tecnológicos e farmacológicos**
Promovendo um rastreio eficiente para PPE
- **Metodologia de rastreio por USG**
Fácil, rápido, econômico e de fácil manuseio
Boa aceitação na maioria dos casos
- **Tratamento com progesterona**
É seguro, eficaz, sem desconfortos
Fácil manejo e boa aplicabilidade
Não apresenta repercussão para o feto/RN tão pouco a mãe

Khalifeh, A. Am J Obstet Gynecol, 2016.
Combs, CA. Am J Obstet Gynecol, 2102.



Obrigado pela atenção
marcel.chabaribery@gmail.com