

WAGNER RODRIGUES HERNANDEZ

**Progesterona natural na prevenção do parto
prematuro em gestação gemelar: estudo
randomizado, duplo-cego, placebo controlado**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Hernandez, Wagner Rodrigues

Progesterona natural na prevenção do parto prematuro em gestação gemelar : estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado / Wagner Rodrigues Hernandez. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gravidez de gêmeos 2.Trabalho de parto prematuro 3.Prevenção secundária 4.Prematuro 5.Idade gestacional 6.Progesterona 7.Método duplo-cego

USP/FM/DBD-436/15

Dedicatória

À minha mãe e à minha esposa, responsáveis por tudo que sou hoje, pelo amor, dedicação e apoio incondicional.

Ao meu filho Gustavo, principal razão do meu viver.

Agradecimentos

À **Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot**, por toda a dedicação, aprendizado e muita paciência, minha eterna gratidão e admiração pela disponibilidade, colaboração e pelo constante incentivo.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e à **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, por todas as oportunidades concedidas.

Ao meus maiores amigos da clínica, **Pedro Paulo e Ursula**, pela amizade nesses anos, por todo aprendizado e pelo apoio incondicional para que pudesse concluir este trabalho.

Aos queridos amigos, **Juli, Adolfo Liao e Antonio Amorim**, pelo convívio que tornam a vida e o trabalho mais divertidos.

Aos **Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho, Prof. Dr. Seizo Miyadahira e Prof. Roberto E. Bittar**, pela amizade, ensinamentos e pela valiosa colaboração no momento da qualificação.

À **Carolina Hoffmeister** que trabalhou com enorme dedicação para que este trabalho pudesse acontecer e por me conceder a oportunidade de dar continuidade a ele.

Às colegas do ambulatório de gestação gemelar **Lisandra, Mariana Miyadahira, Fernanda Cristina** e a todos que já fizeram parte do grupo.

A **todos os docentes e assistentes da Clínica Obstétrica**, pelo exemplo no cuidado das gestantes e pela fundamental participação na minha formação como obstetra.

Ao **Alan Garcia, Lucinda, colaboradores e à equipe de enfermagem** da Clínica Obstétrica, pela disponibilidade e ajuda.

Aos **residentes**, pela colaboração e amizade.

A todas as **gestantes**, a razão e motivação deste estudo.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Fredd, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aração, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação, 2011.

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicu*

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras e Gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo Geral	7
2.2 Objetivos Específicos	7
3. REVISÃO DE LITERATURA	8
4. MÉTODOS	14
4.1 Delineamento da pesquisa	15
4.2 Ética em pesquisa	15
4.3 Seleção de pacientes	16
4.3.1 Critérios de inclusão	16
4.3.2 Critérios de exclusão	17
4.4 Procedimento para coleta de dados	18
4.4.1 Randomização	18
4.4.2 Execução do estudo	19
4.4.3 Acompanhamento ultrassonográfico das gestantes	20
4.4.4 Datação da Gestação	22
4.4.5 Determinação da Corionicidade	23
4.4.6 Adesão ao tratamento	24
4.4.7 Obtenção dos dados da gestação	24
4.5 Variáveis estudadas.....	24
4.5.1 Dados clínico-epidemiológicos e gerais	24
A. Variáveis populacionais	25
B. Variáveis gestacionais	25
C. Variáveis maternas e do parto	27
D. Variáveis neonatais	28
4.6 Armazenamento de Dados.....	29
4.7 Análise Estatística.....	29
5. RESULTADOS	32

5.1 Características epidemiológicas e gerais da população	34
5.2 Características das gestações nos grupos progesterona e placebo	35
5.3 Características maternas da população	36
5.4 Resultados maternos e perinatais de acordo com cada grupo	38
5.5 Resultados adversos maternos	40
5.6 Resultados neonatais	42
5.7 Idade gestacional do parto de acordo com a aderência ao tratamento	42
5.8 Resultados em pacientes com colo curto (≤ 25 mm) na randomização	43
5.9 Resultados de acordo com a corionicidade	45
6. DISCUSSÃO	47
7. CONCLUSÕES	52
8. ANEXOS	54
9. REFERÊNCIAS	58

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

17P: 17 alfa-caproato de

hidroxiprogesterona

CAPPesq: comissão de análise de projeto
de pesquisa

DC: dicoriônica

DHEG: doença hipertensiva específica da
gestação

DP: desvio padrão

et al: e outros

HCFMUSP: Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo

IC: intervalo de confiança

IG: idade gestacional

IMC: índice de massa corpórea

IOT: intubação orotraqueal

MC: Monocoriônica

N: número

OMS: Organização mundial da saúde

OR: *odds ratio*

P: nível descritivo de probabilidade

PEF: peso estimado fetal

RCF: restrição de crescimento fetal

RN: recém-nascido (s)

STFF: síndrome da transfusão feto-fetal

UTI: unidade de terapia intensiva

VS: versus

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características epidemiológicas e gerais das mulheres com gestações gemelares randomizadas para os grupos progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 2 - Características das gestações gemelares randomizadas para os grupos progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 3 - Características da idade gestacional no parto e via de parto nos grupos randomizados para progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 4 - Resultados perinatais nos grupos randomizados para progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 5 - Resultados adversos maternos nos grupos randomizados para progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 6 - Resultados neonatais de acordo com os grupos randomizados para progesterona ou placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 7 - Parto espontâneo < 34 semanas de gestação de acordo com a aderência. (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 8 - Comparação de resultados selecionados entre os grupos progesterona e grupo placebo que apresentaram medida de colo curto (≤ 25 mm) na randomização (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)
- Tabela 9 - Análise de subgrupo de acordo com a corionicidade para resultados selecionados (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Fluxograma de randomização

Figura 2 - Porcentual de gestações evolutivas, da randomização até o parto, nos dois grupos estudados.

Resumo

Hernandez WR. *Progesterona natural na prevenção do parto prematuro em gestação gemelar: estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi investigar o uso de progesterona natural vaginal para a prevenção de parto prematuro em gestações gemelares. Delineamento do estudo: foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, que avaliou 390 gestações gemelares concebidas naturalmente entre mães sem história de prematuridade que estavam recebendo cuidados pré-natais em centro único. Mulheres com gestações entre 18 e 21 semanas e 6 dias foram aleatoriamente randomizadas para o grupo progesterona vaginal diária (200 mg) ou placebo até 34 semanas e 6 dias de gestação. O desfecho primário foi a diferença de idade gestacional média no parto; os resultados secundários foram a taxa de parto espontâneo <34 semanas de gestação e a taxa de mortalidade e morbidade neonatal composta entre os grupos. **RESULTADOS:** As características gerais dos grupos foram semelhantes. A análise final incluiu 189 mulheres no grupo progesterona e 191 no grupo placebo. Nenhuma diferença ($p=0,095$) na idade gestacional média foi observada entre o grupo progesterona ($35,08 \pm 3,19$ [DP]) e placebo ($35,55 \pm 2,85$). A incidência de parto espontâneo com <34 semanas de gestação foi de 18,5% no grupo de progesterona e 14,6% no grupo placebo (OR = 1,32; 95% intervalo de confiança, 0,24 - 2,37). Nenhuma diferença no resultado neonatal composto e mortalidade foi observada entre a progesterona (15,5%) e o grupo placebo (15,9%) (odds ratio, 1,01; 95% intervalo de confiança, 0,58 - 1,75). **CONCLUSÃO:** Em gestação gemelar, população não selecionada, o uso de progesterona natural micronizada 200mg/dia não reduz a incidência de parto prematuro espontâneo.

Descritores: gravidez de gêmeos; trabalho de parto prematuro; prevenção secundária; parto prematuro; idade gestacional; progesterona; método duplo-cego.

Summary

Hernandez WR. *Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestation: a randomized placebo-controlled double-blind study* [dissertation].

São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

OBJECTIVE: The purpose of this study was to investigate the use of vaginal progesterone for the prevention of preterm delivery in twin pregnancies. **STUDY DESIGN:** We conducted a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that involved 390 naturally conceived twin pregnancies among mothers with no history of preterm delivery who were receiving antenatal care at a single center. Women with twin pregnancies between 18 and 21 weeks and 6 days' gestation were assigned randomly to daily vaginal progesterone (200 mg) or placebo ovules until 34 weeks and 6 days' gestation. The primary outcome was the difference in mean gestational age at delivery; the secondary outcomes were the rate of spontaneous delivery at <34 weeks' gestation and the rate of neonatal composite morbidity and mortality in the treatment and no treatment groups. **RESULTS:** The baseline characteristics were similar in both groups. The final analysis included 189 women in the progesterone group and 191 in the placebo group. No difference (P .095) in the mean gestational age at delivery was observed between progesterone (35.08 ± 3.19 [SD]) and placebo groups (35.55 ± 2.85). The incidence of spontaneous delivery at <34 weeks' gestation was 18.5% in the progesterone group and 14.6% in the placebo group (odds ratio, 1.32; 95% confidence interval, 0.24 - 2.37). No difference in the composite neonatal morbidity and mortality was observed between the progesterone (15.5%) and placebo (15.9%) groups (odds ratio, 1.01; 95% confidence interval, 0.58 -1.75). **CONCLUSION:** In non-selected twin pregnancies, vaginal progesterone administration does not prevent preterm delivery.

Descriptors: pregnancy, twin; obstetric labor, premature; secondary prevention; infant, premature; gestational age; double-blind method.

1. Introdução

Introdução

A incidência de gestações múltiplas apresentou um grande aumento nas últimas décadas, principalmente devido ao avanço das técnicas de reprodução assistida e pela idade materna mais avançada em que as mulheres têm engravidado ⁽¹⁾. Para se ter uma ideia, entre os anos de 1990 e 2009, houve um aumento de 76% na incidência de gestações gemelares^(2, 3).

Apesar de as gestações gemelares representarem apenas 2 a 3% das gestações, elas constituem um dos principais grupos de risco para a prematuridade, sendo responsáveis por cerca de 10% de todos os casos⁽⁴⁾.

Aproximadamente 50% dos gêmeos nascem com menos de 37 semanas de gestação e cerca de 11% dos nascimentos acontecem antes de 32 semanas⁽³⁾.

A prematuridade é definida como um nascimento que ocorre antes de 37 semanas completas (menos de 259 dias) de gestação. Ela está associada com grande parte das mortes infantis e é responsável também por boa parte dos casos de paralisia cerebral, deficiência visual, cognitiva ou auditiva. As complicações da prematuridade são as razões subjacentes para a maior taxa de mortalidade infantil e morbidade nos prematuros em comparação com crianças nascidas a termo. O risco de complicações aumenta com as menores idades gestacionais em que ocorre o parto.

Devido à esta grave complicação das gestações múltiplas, pesquisadores por todo o mundo buscam um modo de diminuir a incidência de prematuridade espontânea desses casos. Apesar de o mecanismo da

prematuridade nas gestações gemelares ser, provavelmente, diferente das gestações únicas, as medidas de sucesso na prevenção da prematuridade espontânea nas únicas têm sido usadas com o mesmo objetivo nas gemelares. Após o trabalho de Fonseca e colaboradores, do ano de 2003, que demonstrou redução na prematuridade espontânea em gestações únicas de alto risco⁽⁵⁾, diversos pesquisadores começaram a se interessar pelo assunto.

A progesterona é vital no início da gestação e também desempenha papel importante, porém não totalmente elucidado durante a evolução da gravidez⁽⁴⁾.

O tratamento com progesterona no início da gravidez é muito usado como suporte da fase lútea nas técnicas de reprodução assistida. A progesterona pode ter apresentação micronizada, que é aquela idêntica à forma produzida pela placenta e, por conseguinte, muitas vezes, referida como a progesterona natural, podendo ser administrada por via vaginal na forma de gel ou óvulos. A progesterona pode também ser administrada pela via oral, mas devido à primeira passagem pelo metabolismo hepático, a via vaginal é mais eficaz com as mesmas doses⁽⁶⁾. O composto sintético 17-alfa-caproato de hidroxiprogesterona (17P) é administrado por via intramuscular.

O tratamento com progesterona vaginal costuma ser considerado mais conveniente para a paciente por ser mais fácil de usar que o tratamento intramuscular que é bem doloroso. Além disso, pelo fato de a primeira passagem da progesterona ser uterina, a biodisponibilidade para o miométrio parece ser maior.

Evidências de longa data mostraram que a suplementação de progesterona no segundo e terceiro trimestre de gravidez reduziu significativamente o risco de parto prematuro em gestações únicas de alto risco⁽⁴⁾.

Já, em 1950, Arpad Csapo⁽⁷⁾ sugeriu que a suplementação de progesterona poderia, potencialmente, ajudar a manter a gravidez até o termo. O primeiro grande estudo para investigar o efeito do tratamento com o uso da progesterona para a prevenção de partos prematuros foi realizado por Papiernik-Berkhauer em 1970⁽⁸⁾. Desde então, vários estudos têm sido realizados e está bem estabelecido que o tratamento com progesterona ajuda a diminuir a incidência de parto prematuro em mulheres com história prévia de prematuridade espontânea⁽⁵⁾, gestações únicas e colo curto⁽⁶⁾ ou ambos⁽⁸⁾.

O mecanismo exato para o efeito preventivo da progesterona no parto prematuro é desconhecido.

O hormônio parece diminuir o risco de contrações uterinas precoces, porém nenhum efeito é visto quando o trabalho de parto é deflagrado. Isso pode ser o resultado de um efeito inibidor da progesterona sobre a quantidade de *gap junctions* no miométrio^(9,10). A progesterona também suprime a transcrição de genes de canais de cálcio e receptores de ocitocina⁽¹⁰⁾. Além disso, a progesterona parece também ter ação anti-inflamatória, inibindo a maturação cervical e suprimindo citocinas pró-inflamatórias, o que reduz a concentração de prostaglandinas no colo do útero⁽¹¹⁾. Luo et al.⁽¹²⁾ demonstraram que a progesterona pode inibir a apoptose em membranas fetais e, assim, evitar a ruptura de membranas e trabalho de parto prematuro.

Aparentemente, a fisiopatologia de parto prematuro parece ser diferente em gestações únicas e múltiplas, não sendo, dessa maneira, possível transpor os resultados de gestações únicas diretamente para as múltiplas.

Até 2007, apenas um estudo controlado randomizado investigou o efeito do tratamento com progesterona em gestações gemelares⁽¹³⁾. Diversos trabalhos randomizados controlados que incluíram mulheres com gestações gemelares foram planejados e realizados desde 2003, e mais de 10 estudos randomizados placebo controlados foram publicados nos últimos anos^(14,15,16). Os estudos foram realizados com a progesterona natural vaginal (90-400 mg / dia)^(8,14,15,16,17,18,19), assim como com 17 OHPC intramuscular (200-250 mg / dia)^(7,20,21,22). Na maioria dos estudos, o tratamento teve início antes de 24 semanas de gestação e término com até 34 semanas. A maioria dos estudos avaliou gestações gemelares não selecionadas. Apenas um estudo incluiu mulheres grávidas de gêmeos com colo curto⁽¹⁴⁾ e outro, apenas gestações concebidas por técnicas de reprodução assistida⁽¹⁵⁾.

Apesar das diferenças no desenho do estudo e das características da população estudada, nenhum dos estudos publicados até o momento demonstrou que a progesterona tenha algum efeito na redução de prematuridade em gestações gemelares não selecionadas.

Neste estudo de centro único, o objetivo foi avaliar o efeito da administração profilática de progesterona natural, por via vaginal, sobre a taxa de parto prematuro espontâneo, antes de 34 semanas de gravidez de gêmeos, concebidos naturalmente em mulheres sem história prévia de parto prematuro..

2. Objetivos

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo principal investigar os resultados do uso de progesterona por via vaginal na prevenção do parto prematuro em gestações gemelares.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os resultados perinatais em relação aos grupos progesterona e placebo.

3. Revisão de literatura

Desde 1950, diversos estudos relacionam o uso de progesterona e a prematuridade em gestações de feto único. Considerando que a fisiopatologia da prematuridade é diferente em gestações únicas, os resultados apresentados nos estudos não podem ser transferidos diretamente para gestações múltiplas. A partir de 2007, começaram a surgir os primeiros estudos com progesterona e gestação gemelar, inicialmente com a 17 caproato alfa-hidroxiprogesterona (17P) como o trabalho de Rouse et al.⁽²²⁾ Esse estudo foi o primeiro duplo-cego, randomizado, placebo controlado que envolveu 14 centros. As pacientes selecionadas foram designadas para injeções semanais intramusculares com 250 mg de 17P ou placebo, a partir de 16 a 20 semanas de gestação até 35 semanas. Seiscentos e cinquenta e cinco mulheres foram acompanhadas (325 no grupo de 17P e 330 no grupo placebo). O estudo observou uma incidência de parto antes de 35 semanas em 41,5% das gestações no grupo 17P e 37,3% no grupo de placebo (risco relativo, 1,1; 95% de confiança intervalo [IC], 0,9 a 1,3), comprovando a ineficácia da progesterona nesse grupo.

Em 2009, Briery et al. avaliaram a eficácia do 17P comparado com placebo na redução de parto prematuro em gestações gemelares⁽²⁰⁾, também administrando, semanalmente, 250mg de 17P iniciado, porém, numa idade gestacional um pouco mais tardia, entre 20 e 30 semanas. Foram avaliadas 30 pacientes e nenhuma diferença foi observada. Em 2009, Norman et al.⁽¹⁷⁾, em estudo randomizado envolvendo 500 gestações gemelares, compararam o

uso diário da progesterona vaginal em gel (90 mg) com o placebo, e novamente não foi observada diminuição nos índices de partos ocorridos antes de 34 semanas gestacionais com o uso da progesterona.

Ainda com a 17P, em 2011, Lim e colaboradores realizaram estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado placebo controlado em 55 maternidades na Holanda⁽²¹⁾. Foram distribuídos, aleatoriamente, 671 mulheres em dois grupos, um para receber injeções semanais de 250 mg de 17 Caproato alfa-hidroxiprogesterona e o outro, placebo de 16 a 20 semanas até 36 semanas de gestação. A idade gestacional média ao parto foi de 35,4 semanas para a 17P e 35,7 semanas para o grupo placebo (P=5.32). O tratamento com 17P, mais uma vez, não reduziu a taxa de parto antes de 28 de semanas (6% no grupo 17P em comparação com 5% no grupo do placebo, RR de 1,04; IC 95% 0,56 -1,94), 32 semanas (14% em comparação com 10%, RR de 1,37; IC 95% 0,91-2,05), ou 37 semanas de gestação (55% em comparação com 50%, RR 1,11; IC de 95% 0,97-1,28). Ainda, em 2011, Coombs e colaboradores também realizaram estudo semelhante com o mesmo desfecho⁽⁷⁾.

Em 2011 começaram a ser publicados os primeiros trabalhos com a progesterona natural micronizada. O primeiro dessa série foi o estudo denominado PREDICT, publicado por Rode e colaboradores naquele ano⁽¹⁸⁾. Tratou-se de estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado, realizado em 17 centros na Dinamarca e Áustria. As mulheres com gestações gemelares foram randomizadas para tratamento diário com progesterona 200mg ou placebo, a partir de 20 a 24 semanas até 34 semanas de gestação.

Um total de 677 mulheres foram randomizadas. A incidência de parto antes de 34 semanas foi 15,3% no grupo de progesterona versus 18,5% no grupo placebo (odds ratio, IC 0,8 (95%, 0,5-1,2)), concluindo que o tratamento com progesterona não impediu o parto prematuro em gestações gemelares. Uma análise secundária do mesmo estudo, publicada no mesmo ano por Klein e colaboradores, tentou identificar o efeito da progesterona em pacientes gemelares de alto risco (colo curto, prematuridade espontânea prévia e perda da gestação após 12 semanas) e também não foi identificado benefício algum nos subgrupos estudados⁽¹⁸⁾.

Até então, estudos demonstravam que o uso de 90 à 200mg diários de progesterona natural vaginal não trazia benefício para a prevenção de parto prematuro em gestações gemelares. Dessa forma, Serra et al realizaram estudo com doses diárias de progesterona natural vaginal mais elevadas com 400 mg ao dia, em comparação com o placebo e 200 mg, para prevenir o nascimento prematuro em gestações gemelares não selecionadas⁽¹⁹⁾. Tratou-se de um projeto randomizado multicêntrico, duplo-cego controlado (1: 1: 1), realizado em cinco centros universitários, na Espanha, apenas com gestações gemelares dicoriônicas diamnióticas. As mulheres foram divididas em 3 grupos contendo placebo (n = 96), 200 mg de progesterona natural (N = 97) ou 400 mg de progesterona natural (n = 97), de 20 a 34 semanas de gestação ou até o parto. A comparação dos três grupos e a análise das gestantes não tratadas versus aquelas tratadas com progesterona mostrou resultados gestacionais e neonatais semelhantes. Resultados similares também foram obtidos quando foram comparados os grupos com 200mg e aquele com 400 mg de progesterona.

Em outra publicação, no ano de 2013, Wood et al. avaliaram 84 mulheres com gestação múltipla que foram randomizadas entre 16 e 21 semanas para receber doses diárias de 90 mg de progesterona vaginal em gel ou placebo até 36 semanas⁽¹⁶⁾. A idade gestacional no parto foi de 36 semanas e 3 dias no grupo progesterona e 36 semanas e 2 dias no grupo placebo. Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos para risco de parto antes de 35 ou 37 semanas, nas taxas de morbidade e mortalidade neonatal, a adesão ao tratamento, ou outro evento adverso.

Shuit et al. realizaram, em 2014, uma meta-análise individual observando o efeito da progesterona em gestações gemelares⁽¹⁷⁾. A análise foi feita com 13 trabalhos randomizados com um total de 3768 gestações gemelares, tanto para o 17p, quanto para a progesterona natural micronizada. Dentro dos grupos, foi feita ainda uma subdivisão em relação à antecedente de prematuridade, colo curto e corionicidade. O resultado final foi que, para grupos não selecionados de gestações múltiplas, a progesterona não prolonga o tempo de gestação, nem modifica os resultados neonatais, porém, em gestações gemelares, com colo curto, ela apresentou melhores resultados neonatais.

Romero et al. publicaram uma meta-análise com 52 pacientes com gestações gemelares e colo curto que utilizaram progesterona vaginal, tendo identificado risco relativo não significativo de 0,7 (IC 95% 0,3-1,4) para parto prematuro, antes de 33 semanas de gestação⁽¹⁸⁾. A avaliação do risco de morbidade e mortalidade neonatal (definido como ocorrência de síndrome

do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, sepse neonatal, ou morte neonatal) demonstrou que o efeito do tratamento com progesterona foi estatisticamente significativo (RR 0,5, IC de 95% 0,3-0,9). Esses achados devem, no entanto, ser confirmados em estudos randomizados controlados, destinados a investigar o efeito do tratamento com progesterona em mulheres com gestações gemelares e colo curto.

4. Métodos

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, realizado em centro único no setor de gestação múltipla da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 01 de junho de 2007 a 31 de outubro de 2013.

4.2 ÉTICA EM PESQUISA

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade da Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP (0418/04) ANEXO A e B e registrado no ClinicalTrial.gov (NCT01031017).

As gestantes envolvidas receberam o Termo de Consentimento livre e esclarecido e a devida orientação a respeito do estudo. Após assinarem o termo, foram incluídas no estudo. ANEXO C.

4.3 SELEÇÃO DE PACIENTES

4.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

As mulheres com gestações gemelares foram randomizadas de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- Gestações gemelares concebidas naturalmente (não provenientes de métodos de reprodução assistida);
- Gestações gemelares diamnióticas (dicoriônicas ou monocoriônicas);
- Ausência de história prévia de prematuridade espontânea (abaixo de 37 semanas);
- Idade gestacional entre 18 e 21 semanas e 6 dias na randomização;
- Ausência de malformações estruturais fetais maiores (como defeitos do tubo neural, defeitos da parede abdominal, defeitos cardíacos, hidrocefalia e malformações associadas com polidrâmnio), em qualquer um dos gêmeos, determinadas ao exame ultrassonográfico realizado no momento da randomização;
- Pacientes sem história prévia de alergia a amendoim ou lecitina de soja (excipientes das cápsulas de progesterona);
- Pacientes sem as seguintes condições clínicas: disfunção hepática, porfiria, otosclerose, neoplasias, estados depressivos graves, história atual ou antecedente de doença tromboembólica, malformação uterina e cerclagem profilática;

- Realização do pré-natal no ambulatório de gemelidade da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

As mulheres com gestações gemelares foram excluídas do projeto, de acordo com os seguintes critérios:

- Diagnóstico subsequente de malformações fetais;
- Síndrome da transfusão feto-fetal (STFF) desenvolvida após o período de randomização;
- Presença de infecção ovular;
- Abandono do acompanhamento pré-natal no ambulatório de gemelidade da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

4.4 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

4.4.1 RANDOMIZAÇÃO

As pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram informadas verbalmente e por escrito sobre o estudo. Somente as gestantes que consentiram em participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido foram incluídas no estudo.

As gestantes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos (progesterona e placebo) em uma proporção de 1:1. A randomização foi realizada eletronicamente pelo site www.randomization.com em grupos balanceados de 20 pacientes cada.

O Departamento de Farmácia do Hospital das Clínicas foi o responsável pela embalagem e rotulagem dos óvulos (A e B), e o código de randomização foi mantido em segredo até a análise final dos dados. Dessa maneira, as pacientes, os pesquisadores e os médicos envolvidos nas avaliações clínicas e ultrassonográficas foram “cegados” durante todo o estudo.

Os óvulos de progesterona (Utrogestan®) continham 200 mg de progesterona micronizada natural e excipientes, tais como óleo de amendoim, lecitina de soja, gelatina, glicerol e dióxido de titânio). Os óvulos de placebo continham apenas os mesmos excipientes. Ambos possuíam as mesmas características físicas e foram manipulados e fornecidos pelo Laboratório fornecedor da progesterona (Besins Healthcare, Bruxelas, Bélgica).

4.4.2 EXECUÇÃO DO ESTUDO

No momento da randomização, cada paciente recebeu uma embalagem plástica lacrada contendo 21 óvulos e foi instruída a usar um óvulo vaginal, todas as noites, até 34 semanas e 6 dias de gestação. Para monitorar a aderência ao tratamento, cada paciente foi orientada a levar a embalagem vazia a cada três semanas, quando ela retornava para a consulta pré-natal e exame ultrassonográfico, e recebia uma nova embalagem completa.

Na primeira consulta pré-natal, todas as pacientes com gestações gemelares foram atendidas de acordo com o protocolo de cuidados pré-natais para gestações múltiplas do serviço. Nessa mesma data, foram feitas avaliações do conteúdo vaginal para vaginose bacteriana por meio do Score de Nugent, fungos e pesquisas endocervicais para *Mycoplasma* sp, *Ureaplasma* sp, *Chlamydia* sp e *Neisseria gonorrhoeae*, além da pesquisa do *Streptococcus* do grupo B vaginal e anal no terceiro trimestre. Nos casos de cultura positiva, o tratamento foi realizado conforme o protocolo da clínica.

Após a randomização, as gestantes receberam acompanhamento de consulta pré-natal, exame de ultrassonografia e avaliação das contrações uterinas pela tocografia, a cada três semanas, no ambulatório de gestação múltipla da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Os critérios necessários para a internação e para o manejo de complicações (parto prematuro, corticosteroides, tocolíticos e antibióticos) basearam-se no

protocolo clínico do serviço, e todas as pacientes receberam o tratamento padrão.

4.4.3 ACOMPANHAMENTO ULTRASSONOGRÁFICO DAS GESTANTES

Todas as pacientes foram submetidas à avaliação ultrassonográfica detalhada para a datação da gravidez, identificação do número de fetos, determinação da corionicidade, diagnósticos de malformações estruturais fetais e medida transvaginal de comprimento do colo uterino.

As avaliações ultrassonográficas foram realizadas utilizando os aparelhos de ultrassom Envisor (Philips, Holanda) e Voluson Pró e Expert (General Eletrics, Áustria).

As avaliações do colo uterino foram realizadas pela equipe de medicina fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, utilizando-se sonda transvaginal de 5,0 - 7,5 MHz, segundo técnica padronizada descrita a seguir⁽²³⁾.

1. Paciente com a bexiga vazia era colocada em posição de litotomia com as pernas abduzidas, para permitir uma gama completa de movimentos durante o exame.

2. Utilizou-se proteção descartável para cobrir a sonda e gel lubrificante esterilizado.
3. Introduziu-se a sonda delicadamente no fórnix vaginal anterior.
4. Obteve-se visão sagital adequada do colo do útero. A visão sagital adequada foi identificada pela localização de área triangular hiperecogênica no orifício externo, região em forma de V no orifício interno e presença de linha hipocogênica contínua entre eles, correspondente ao canal endocervical.
5. Atenção na distinção entre o canal cervical e o segmento inferior uterino espessado, que se juntam na linha média, podendo dar a falsa impressão de um canal mais longo.
6. Evitou-se pressão indevida sobre o colo uterino com a sonda, o que o alongará falsamente. Para tal, diminui-se a pressão na sonda até a imagem se tornar borrada. Retorna-se um quadro com o recurso do cine-loop.
7. Campo era ampliado de tal maneira que o colo ocupasse pelo menos 75% da imagem.
8. Mediu-se a distância entre o orifício interno e o externo em milímetros. Três medidas e imagens foram obtidas durante um período de aproximadamente 3 minutos e registrada a medida mais curta do comprimento do colo.

9. Registrou-se a presença de afunilamento no orifício interno. Observou-se também a possível presença de alterações dinâmicas no colo, definidas pelo aparecimento e desaparecimento do afunilamento durante o exame.

4.4.4 DATAÇÃO DA GESTAÇÃO

A datação da gestação foi definida pela data da última menstruação, quando essa mostrou-se concordante com o exame ultrassonográfico realizado até 12 semanas.

No primeiro trimestre da gestação, quando a data da última menstruação foi desconhecida, ou houve discordância entre a idade gestacional menstrual e a idade estimada pela ultrassonografia foi maior que 7 dias, a datação da gestação foi definida pelo exame ultrassonográfico (utilizando-se medida do comprimento cabeça-nádegas do maior feto).

No segundo trimestre da gestação, quando houve discordância acima de 10 dias, entre a idade gestacional menstrual e a estimada pela biometria fetal, a datação da gestação foi definida pelo exame ultrassonográfico (utilizando-se parâmetros do diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur do maior feto).

4.4.5 DETERMINAÇÃO DA CORIONICIDADE

A corionicidade foi definida na primeira avaliação ultrassonográfica de acordo com os seguintes critérios.

Quando o exame era realizado entre 6 e 9 semanas era definido como dicoriônica, quando visibilizados dois sacos gestacionais distintos; e monocoriônica, quando presente apenas um saco gestacional.

Na avaliação no final do primeiro trimestre, quando o exame era realizado entre 11 e 14 semanas, definia-se dicoriônica na presença de duas placentas separadas ou de massa placentária única, onde se observa o sinal de lambda e monocoriônica com massa placentária única e membrana amniótica, inserindo-se, de forma abrupta, no córion ou mesmo ausência de membrana amniótica, entre os fetos, caracterizando a gestação gemelar como monocoriônica e monoamniótica.

Nos casos da determinação da corionicidade, no segundo trimestre, ou seja, acima de 14 semanas, a corionicidade ainda podia ser estabelecida em gestações dicoriônicas com massas placentárias separadas, massa placentária única com sexos diferentes ou ainda, se presente, o sinal do lambda;

Na impossibilidade de determinação da corionicidade ultrassonograficamente, ela foi definida por meio de estudo anatomopatológico da massa placentária, após o parto, pelos médicos da divisão de anatomia patológica do serviço.

4.4.6 ADESÃO AO TRATAMENTO

A aderência ficou definida como o percentual de óvulos utilizados, em relação ao total de dias de tratamento exigidos (desde a randomização até 34 semanas e 6 dias ou até o parto) e variou de 0% a 100%.

4.4.7 OBTENÇÃO DOS DADOS DA GESTAÇÃO

Os dados demográficos das pacientes pré-natal (idade, índice de massa corporal, história pessoal, história familiar e história obstétrica), complicações na gravidez atual, dados do parto e puerpério foram obtidos a partir das pacientes e dos registros hospitalares dos neonatos.

Dados do parto e neonatais que não ocorreram em nosso hospital foram obtidos por contato telefônico por um dos pesquisadores envolvidos no estudo. Dados pós-natais dos recém-nascidos foram obtidos até o dia da alta hospitalar.

4.5 VARIÁVEIS ESTUDADAS

4.5.1 DADOS CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICOS E GERAIS

A. VARIÁVEIS POPULACIONAIS

As variáveis maternas estudadas foram as seguintes:

- Idade materna em anos.
- Altura materna em centímetros.
- Índice de Massa corpórea (IMC).
- Cor (definida como branca ou não branca).
- Nível educacional (definido com tempo de estudo em anos).
- Antecedentes obstétricos (definido como nuliparidade ou não).
- Tabagismo: sim ou não.
- Uso de álcool: sim ou não.
- Uso de drogas ilícitas: sim ou não.
- Doenças clínicas (prévias à gestação): sim ou não.

B. VARIÁVEIS GESTACIONAIS

As variáveis gestacionais estudadas foram as seguintes:

- Idade gestacional na randomização.

- Corionicidade da gestação: monócoriônica ou dicoriônica.
- Avaliação da medida do colo uterino.
- Número absoluto de gestantes que realizaram a aferição.
- Medida do comprimento do colo uterino em milímetros na randomização.
- Medida do colo uterino igual ou inferior a 25 milímetros na randomização.
- Medida do colo uterino igual ou inferior a 25 milímetros de 20 a 24 semanas de gestação.
- Vaginose bacteriana da gestação: sim ou não.
- Pesquisa positiva para Streptococcus B vaginal ou anal no terceiro trimestre: sim ou não.

C. VARIÁVEIS MATERNAS E PARTO

As variáveis maternas e do parto estudadas foram:

- Idade gestacional no parto.
- < 28 semanas
- <32 semanas
- <34 semanas
- <34 semanas, parto espontâneo
- Parto Cesáreo: sim ou não.
- Gestação com dois recém-nascidos vivos: sim ou não.
- Gestação com um recém-nascido vivo: sim ou não.
- Gestação com nenhum recém-nascido vivo: sim ou não.
- Corticoide para maturação pulmonar fetal: sim ou não.
- Tocólise durante a gestação: sim ou não
- Diabetes Gestacional: sim ou não
- Aumento de enzimas hepáticas: sim ou não
- Pré-eclâmpsia: sim ou não
- Evento tromboembólico: sim ou não.

D. VARIÁVEIS NEONATAIS.

- Peso ao nascer médio.
- Peso ao nascer <2500g
- Peso ao nascer <1500g
- Peso ao nascer <10^o Percentil
- Apgar <7 no 5^o minuto.
- Hipoglicemia.
- Icterícia.
- Persistência do canal arterial.
- Retinopatia.
- Hemorragia intraventricular grau ≥ 3 .
- Icterícia.
- Enterocolite necrosante.
- Síndrome do desconforto respiratório (SDR).
- Necessidade de ventilação mecânica.
- Internação em unidade de terapia intensiva neonatal.
- Septicemia.
- Óbito fetal antes da alta hospitalar.
 - Resultado neonatal composto (definida como a ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, SDR, sepse e morte antes da alta hospitalar.

4.6 ARMAZENAMENTO DOS DADOS

Todas as informações coletadas foram armazenadas em planilha eletrônica Excel® (Microsoft®).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho amostral estimado foi calculado considerando-se que na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP, a idade gestacional média no momento do parto em gestações gemelares é de 36,1 semanas (desvio-padrão de 3,4) e cerca de 15% dos partos ocorrem antes de 34 semanas⁽²⁴⁾.

No momento em que o estudo foi planejado, nenhum dos trabalhos randomizados com progesterona em gêmeos havia sido publicado. Dessa maneira, usou-se como base o estudo em gestações únicas realizado na mesma clínica, em 2003, que mostrou redução de 50 % na taxa de parto prematuro espontâneo, após uso da progesterona vaginal, e um prolongamento da gestação em 1,5 semanas ($33,5 \pm 2,4$ versus $32,0 \pm 0,7$ semanas)⁽⁵⁾. Supondo que a progesterona em gestações gemelares adiará a idade gestacional média do parto em uma semana, quando comparada com o grupo placebo, o tamanho da amostra necessário para demonstrar uma diferença significativa (nível de significância = 5%; potência = 80%, diferença média = 1, o desvio padrão = 3,4) foi de 366 casos (183 casos em cada grupo de estudo), com acompanhamento completo.

Na avaliação das características epidemiológicas e gerais da população, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney para as variáveis numéricas, o teste Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e o teste exato de Fischer para as variáveis categóricas com amostra pequena. Variáveis numéricas foram apresentadas como médias e desvios-padrão e as variáveis categóricas como frequências absolutas e relativas.

Para comparações de tratamento em relação ao parto e os resultados maternos para resultados binários foi utilizado o odds ratio (OR), correspondente a 95% intervalo de confiança (IC).

Foi utilizado o modelo de regressão semi paramétrico de Cox para verificar se o tratamento (placebo ou progesterona) influenciaria o tempo até o parto. O mesmo modelo foi utilizado para comparação dos tratamentos em relação ao tempo até o parto, nos subgrupos com colo menor ou igual a 25 mm, corionicidade e aderência. Como comparação dos tratamentos, apresentou-se o risco relativo estimado, assim como intervalo de confiança de 95%.

Para as variáveis dos recém-nascidos, foram levados em conta a independência dos gêmeos. Por esse motivo, foram ajustados modelos de equações de estimação generalizados (GEE) com distribuição de Bernoulli de resposta variável. Os grupos foram comparados por meio da razão de chances, com estimativas pontuais e intervalos de 95% de confiança. O mesmo modelo foi utilizado para comparação dos tratamentos em relação às variáveis neonatais nos subgrupos com colo ≤ 25 e corionicidade.

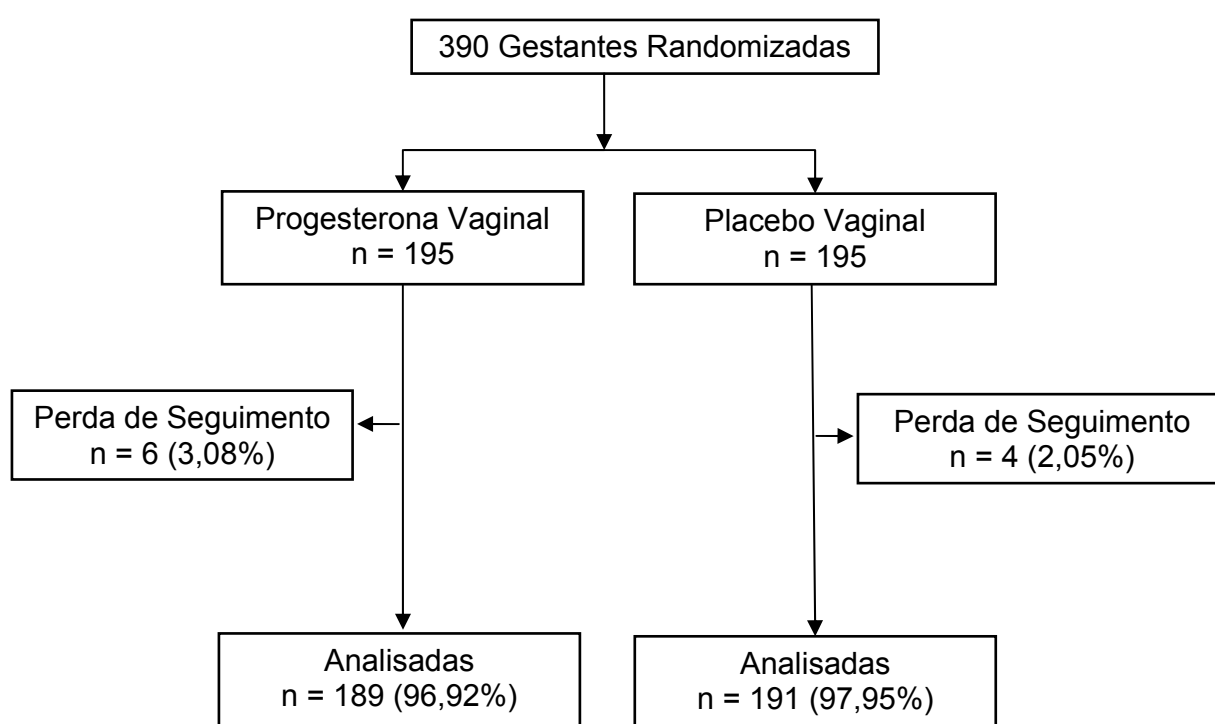
O $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados usando SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc., versão 17) e o software R (O Projeto R para Statistical Computing). Valores desconhecidos ou perdidos foram excluídos da análise estatística.

5. Resultados

5 RESULTADOS

Durante o período entre 01 de junho de 2007 e 31 de outubro de 2013, 390 mulheres elegíveis concordaram em participar do estudo. Metade delas foi distribuída aleatoriamente para cada grupo: progesterona e placebo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de randomização.



Como o estudo foi realizado com base na intenção de tratar, a análise final foi composta por 189 (96,9%) gestações gemelares no grupo de progesterona e 191 (97,9%) no grupo placebo.

Dez pacientes foram excluídas do estudo (Figura 1). Nove pacientes abandonaram o estudo (3 continuaram o pré-natal no serviço). A maioria das

pacientes tiveram seus partos (80,76%; 315/390) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

O média da aderência foi de 96,1%. Não foi observada diferença na aderência entre os grupos de progesterona e de placebo (mediana = 95,3% e 96,4%, respectivamente; $p = 0,565$). A progesterona e o placebo apresentaram poucas reações adversas. Prurido vaginal foi relatado por apenas três pacientes no grupo de progesterona (3/195; 1,53%). Nenhum efeito adverso grave foi observado, durante todo o estudo, em nenhuma das mulheres participantes.

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E GERAIS DA POPULAÇÃO

Os dados obtidos sobre as características epidemiológicas e gerais da população estudada foi similar para ambos os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características epidemiológicas e gerais das mulheres com gestações gemelares randomizadas para os grupos progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

	Progesterona (n = 195)	Placebo (n = 195)	P
Características maternas			
Idade média em anos	28,06±5,99	28,35±6,23	0,649
IMC (kg/m²)	24,99±4,72	25,57±4,48	0,498
Cor branca - n (%)	111/193 (57,5)	96/190 (50,5)	0,170
Escolaridade em anos	10,35±2,49	10,40±2,25	0,836
Nuliparidade – n (%)	72/195 (36,9)	74/195 (37,9)	0,834
Tabagismo na gestação	16/195 (8,2)	18/195 (9,2)	0,720
Abuso de álcool na gestação – n (%)	1/195 (0,5)	4/195 (2,1)	0,372
Uso de substâncias ilícitas na gestação– n (%)	1/195 (0,5)	5/195 (1,0)	1,000
Doenças clínicas prévias n (%)	48/195 (24,6)	52/195 (26,7)	0,643

5.2 CARACTERÍSTICAS DAS GESTAÇÕES NOS GRUPOS PROGESTERONA E PLACEBO

Os dados obtidos sobre as características das gestações nos grupos progesterona e placebo foram similares para ambos os grupos (Tabela 2). O grupo progesterona incluiu mais casos de comprimento cervical ≤ 25 mm. Quando essa diferença entre os grupos foi controlada, não foram observadas diferenças em nenhuma das análises.

Tabela 2 - Características das gestações gemelares randomizadas para os grupos progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

	Progesterona (n = 195)	Placebo (n = 195)	P
Características Gestacionais			
Idade gestacional em semanas	19,07±1,06	19,10±1,03	0,676
Monocoriônicas – n (%)	47/191 (24,6)	36/189 (19,0)	0,189
Medida de comprimento de colo – n (%)	190/195 (97,4)	192/195 (98,5)	0,724
Medida média do comprimento de colo - mm	37,75±9,70	38,22±7,98	0,608
Comprimento de colo ≤ 25mm – n (%)	13/190 (6,8)	5/192 (2,6)	0,056
Vaginose bacteriana na gestação – n (%)	20/178 (11,2)	18/186 (9,7)	0,627
Streptococcus B positivo n (%)	36/164 (22,0)	32/171 (18,7)	0,461

5.3 CARACTERÍSTICAS MATERNAS DA POPULAÇÃO

Os dados obtidos sobre as características maternas foram similares para ambos os grupos (Tabela 3). A idade gestacional média ao nascimento foi similar em ambos os grupos (35 semanas). Não houve diferenças significativas entre os grupos progesterona e placebo nas taxas de prematuridade, prematuridade extrema e parto prematuro espontâneo antes de 34 semanas de gestação.

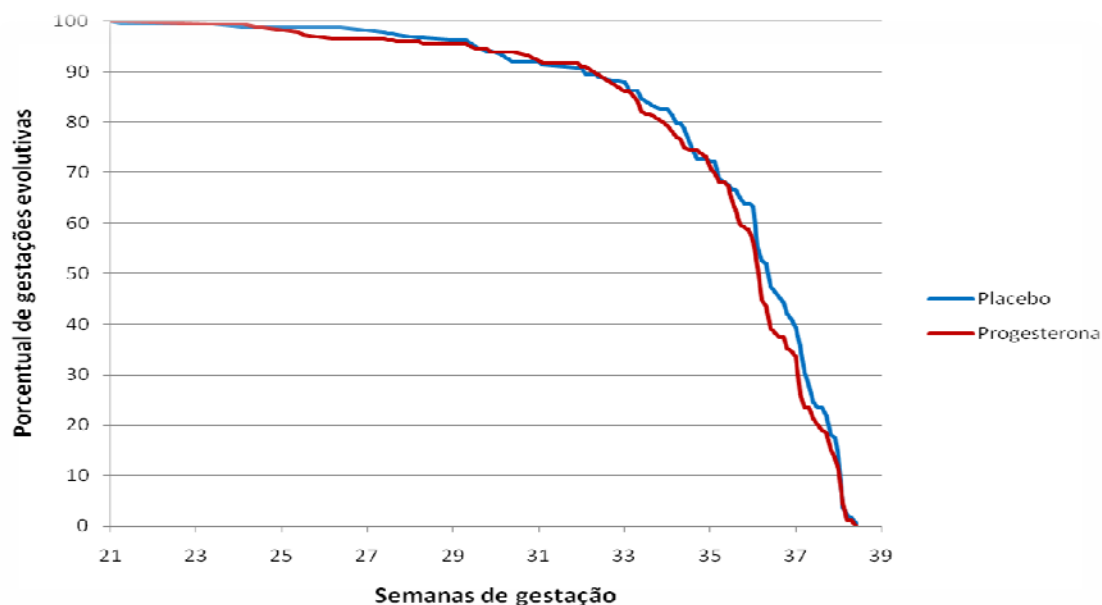
O parto cesáreo representou mais de 80% dos casos, e a taxa foi semelhante nos dois grupos.

Tabela 3 - Características da idade gestacional no parto e via de parto nos grupos randomizados para progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

Resultado	Progesterona n (%)	Placebo n (%)	Odds ratio	95% IC	P
Idade gestacional no parto					
Média±SD	35,08±3,19	35,55±2,85	1,18	0,97- 1,45	0,095
< 28 semanas	10/189 (5,3)	6/191 (3,1)	1,72	0,55-5,88	0,319
< 32 semanas	22/189 (11,6)	17/191 (8,9)	1,34	0,65-2,80	0,402
< 34 semanas	44/189 (23,3)	33/191 (17,3)	1,45	0,85-2,49	0,161
<34,parto espontâneo	35/189 (18,5)	28/191 (14,6)	1,32	0,24-2,37	0,336
< 37 semanas	127/189 (67,2)	116/191 (60,7)	1,32	0,85-2,06	0,201
Partos cesáreos	152/185 (82,2)	159-190 (83,7)	1,34	0,72-2,55	0,373

A Figura 2 mostra que não houve diferença no percentual de mulheres que permaneceram grávidas, desde a randomização até o parto, entre os grupos progesterona e placebo (P = 0,095).

Figura 2. Porcentual de gestações evolutivas, da randomização até o parto, nos dois grupos estudados. Log-Rank Test, $p= 0,239$.



5.4 RESULTADOS MATERNS E PERINATAIS DE ACORDO COM CADA GRUPO

Os resultados perinatais obtidos foram similares para ambos os grupos (Tabela 4). Não foram observadas diferenças em relação à sobrevivência entre os dois grupos (Tabela 4). Ambos os fetos morreram em dois casos (1,0%) no grupo progesterona e um caso (0,5%) no grupo placebo. A morte de um feto foi observada em quatro casos (2,1%) no grupo progesterona e em três casos (1,6%) no grupo placebo.

Taxas semelhantes de tratamento com corticosteroide para a maturação pulmonar fetal e a necessidade de tocólise foram observadas em

ambos os grupos.

Tabela 4 - Resultados perinatais nos grupos randomizados para progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

Resultado	Progesterona n (%)	Placebo n (%)	Odds ratio	95% IC	P
Gestações com 2 nascidos vivos	183/189 (96,8)	187/191 (97,9)	0,65	0,13-2,80	0,541
Gestações com 1 nascido vivo	4/189 (2,1)	3/191 (1,6)	1,35	0,22-9,37	0,723
Gestações com 0 nascidos vivos	2/189 (1,0)	1/191 (0,5)	2,02	0,10-120,42	0,622
Corticoide para maturação pulmonar	31/184 (16,8)	39/189 (20,6)	0,78	0,44-1,35	0,357
Tocólise	28/184 (15,2)	33/189 (17,5)	0,85	0,47-1,52	0,578

5.5 RESULTADOS ADVERSOS MATERNNOS

A incidência de resultados adversos maternos não diferiu entre os grupos. (Tabela 5)

Tabela 5 - Resultados adversos maternos nos grupos randomizados para progesterona e placebo (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

Resultado	Progesterona n (%)	Placebo n (%)	Odds ratio	95% IC	P
Diabetes gestacional	12/188 (6,4)	15/190 (7,9)	0,79	0,33-1,88	0,690
Aumento de enzimas hepáticas	0	2/190 (1,0)	NA	-	-
Pré-eclâmpsia Evento tromboembólico	24/188 (12,8)	28/190 (14,7)	0,85	0,45-1,60	0,655
	0	1/190 (0,5)	NA	-	-

5.6 RESULTADOS NEONATAIS

Os resultados neonatais obtidos foram similares para ambos os grupos (Tabela 6).

Não houve diferença significativa nos resultados neonatais para qualquer um dos parâmetros analisados de morbidade entre o grupo placebo e o progesterona (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados neonatais de acordo com os grupos randomizados para progesterona (n = 378) ou placebo (n = 382). (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

Resultado	Progesterona n (%)	Placebo n (%)	OR	95% IC	P
Peso ao nascimento					
Média ± SD	2,220±570,87	2,286±567,42			0.158
< 2,500 g	234/354 (66.1)	235/375 (62.7)	1.18	0.81-1.71	0.390
< 1,500 g	34/354 (9.6)	39/375 (10.4)	0.98	0.53-1.81	0.964
< 10 ^o percentil	42/354 (11.9)	45/375 (12.0)	0.98	0.60-1.60	0.956
Apgar < 7 no 5 min	2/294 (0.7)	7/324 (2.2)	0.34	0.06-1.84)	0.213
Hipoglicemia	23/292 (7.9)	19/320 (5.9)	1.40	0.71-2.75	0.326
Icterícia	76/292 (26.0)	100/320 (31.2)	0.77	0.50-1.19	0.248
Persistência do Canal Arterial	16/293 (5.5)	20/320 (6.2)	0.96	0.43-2.12	0.921
Retinopatia	6/292 (2.1)	6/320 (1.9)	1.27	0.32-5.00	0.727
Hemorragia Intraventricular	4/292 (1.4)	2/320 (0.6)	2.20	0.40-12.06	0.362
Enterocolite Necrosante	1/293 (0.3)	2/320 (0.6)	0.54	(0.05-6.02)	0.619
Síndrome de desconforto respiratório	39/296 (13.2)	44/321 (13.7)	0.95	0.54-1.69	0.881
Necessidade de ventilação mecânica	26/294 (8.8)	34/322 (10.6)	0.86	0.45-1.66	0.664
Admissão em UTI	88/344 (25.6)	89/364 (24.5)	1.06	0.68-1.67	0.774
Sepse	15/291 (5.2)	8/320 (2.5)	2.16	0.87-5.33	0.094
Óbito fetal	8/378 (2.1)	5/382 (1.3)	1.63	0.42-6.23	0.477
Óbito antes da alta hospitalar	9/378 (2.4)	8/382 (2.1)	1.14	0.34-3.81	0.831
Óbito perinatal	17/378 (4.5)	13/382 (3.4)	1.33	0.53-3.34	0.535
Morbidade neonatal composta*	45/291 (15.5)	51/320 (15.9)	1.01	0.58-1.75	0.978

*(definida como a ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, SDR, sepse e morte antes da alta hospitalar). NA: não aplicável devido à amostra insuficiente, OR = Odds ratio; IC = intervalo de confiança; min = minuto)

5.7 IDADE GESTACIONAL DO PARTO DE ACORDO COM A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO

Na análise de subgrupos, de acordo com a aderência ao tratamento, (<80% e ≥80%) nenhuma diferença em relação à prematuridade foi observada (Tabela 7).

Tabela 7. Parto espontâneo < 34 semanas de gestação de acordo com a aderência. (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

IG no parto (semanas)	Aderência < 80%				Aderência ≥ 80%			
	Progesterona	Placebo	OR	95%IC	Progesterona	Placebo	OR	95% IC
Média±DP	35,33±3,29	36,48 ±1,95	1,76*	0,83-3,69	35,12±3,11	35,54 ±2,77	1,12*	0,90-1,38
< 28, n (%)	1/14 (7,4)	0/19	NA		8/171 (4,7)	5/167 (3,0)	1,59	0,45-6,30
< 32, n (%)	2/14 (14,3)	0/19	NA		19/171 (11,1)	15/167 (8,9)	1,26	0,58-2,78
< 34, n (%)	2/14 (14,3)	2/19 (10,5)	1,40	0,09-21,90	41/171 (23,9)	29/167 (17,4)	1,50	0,85-2,66

* Risco Relativo calculado pelo modelo de regressão de Cox; NA = não aplicável; OR = Odds ratio; IC = Intervalo de Confiança; DP = Desvio-padrão; IG = Idade Gestacional

5.8 RESULTADOS EM PACIENTES COM COLO CURTO (≤ 25 mm) NA RANDOMIZAÇÃO

Trinta e cinco casos foram apresentados com colo curto (≤ 25 mm) na randomização ou antes de 24 semanas de gestação. A Tabela 8 apresenta a comparação de resultados selecionados entre progesterona ($n = 22$) e ($n = 13$) e placebo. Não foi observada diferença de parto prematuro, morbidade e mortalidade neonatal e peso de nascimento abaixo de 2.000 gramas ou abaixo do percentil 10 entre os grupos. No entanto, houve uma taxa significativamente menor do peso de nascimento abaixo de 1.500 gramas no progesterona (32,4%), em comparação com o grupo placebo (75,0%) (OR: 0,17 IC 95%: 0,03-0,85).

Tabela 8. Comparação de resultados selecionados entre os grupos progesterona e grupo placebo que apresentaram medida de colo curto (≤ 25 mm) na randomização. (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

Resultado	Progesterona, n (%)	Placebo, n (%)	OR	95% IC	P
Idade gestacional no parto					
Média±DP	30,93±4,90	29,41±4,83	0,72*	0,35-1,44	0,354
< 28 semanas	6/22 (27,3)	5/13 (38,5)	0,61	0,11-3,37	0,707
< 32 semanas	11/22 (50,0)	9/13 (69,2)	0,45	0,07-2,27	0,310
< 34 semanas	16/22 (72,7)	10/13 (76,9)	0,80	0,10-4,89	0,990
< 37 semanas	20/22 (90,9)	12/13 (92,3)	0,83	0,01-17,75	0,990
Peso ao nascimento					
< 2,500 g	31/37 (83,8)	20/24 (83,3)	1,06	0,16-6,92	0,952
< 1,500 g	12/37 (32,4)	18/24 (75,0)	0,17	0,03-0,85	0,031
< 10 ^o percentil	2/37 (5,4)	1/24 (4,2)	1,29	0,08-21,42	0,858
Morbidade neonatal composta**	12/31 (38,7)	13/20 (65,0)	0,36	0,07-1,73	0,205

* Risco Relativo calculado pelo modelo de regressão de Cox; ** (definida como a ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, SDR, sepse e morte antes da alta hospitalar), OR = Odds ratio; CI = Intervalo de Confiança; DP = Desvio padrão.

5.9 RESULTADOS DE ACORDO COM A CORIONICIDADE

Quanto à corionicidade, 297 casos (76,15%) foram gestações dicoriônicas (DC), 83 (21,28%), monocoriônicas diamnióticas MCDA, e 10 (2,56%) gestações não tiveram a corionicidade definida porque o primeiro exame de ultrassom foi realizado após o primeiro trimestre e essas pacientes não tiveram o parto em nosso hospital, o que impediu a determinação histológico pós-natal de corionicidade. Análises de subgrupos com base na corionicidade foram realizadas em 372 casos, e os resultados são apresentados na Tabela 9. Não houve diferença significativa em resultados selecionados de acordo com corionicidade entre gêmeos que receberam progesterona ou placebo.

Tabela 9. Análise de subgrupo de acordo com a corionicidade para resultados selecionados. (HCFMUSP – junho de 2007 a outubro de 2013)

	Progesterona	Placebo	OR	95% CI
Idade Gestacional no parto, media ± DP				
MCDA	34,72±2,38	34,63±3,06	0,96*	0,61-1,49
DC	35,26±3,32	35,81±2,72	1,17*	0,93-1,48
Parto espontâneo < 32 semanas				
MCDA, n (%)	4/46 (8,7)	3/36 (8,3)	1,04	0,16-7,65
DC, n (%)	17/139 (12,2)	13/151 (8,6)	1,47	0,64-3,45
Parto espontâneo < 34 semanas				
MCDA, n (%)	12/46 (26,1)	8/36 (22,2)	1,23	0,39-4,00
DC, n (%)	31/139 (22,3)	24/151 (15,5)	1,51	0,81-2,88
Peso ao nascer < 2,500 g				
MCDA, n (%)	72/88 (81,8)	57/68 (83,8)	0,89	0,34-2,28
DC, n (%)	158/261 (60,5)	175/301 (58,1)	1,11	0,73-1,69
Peso ao nascer < 1,500 g				
MCDA, n (%)	8/88 (9,1)	9/68 (13,2)	0,71	0,23-2,25
DC, n (%)	25/261 (9,6)	28/301 (9,3)	1,06	0,51-2,22
Apgar score < 7 at 5 min				
MCDA, n (%)	1/70 (1,4)	0/63	NA	
DC, n (%)	1/219 (0,4)	7/259 (2,7)	0,15	0,02-1,38
Óbito antes da alta hospitalar				
MCDA, n (%)	2/92 (2,2)	1/72 (1,4)	1,57	0,14-17,39
DC, n (%)	7/278 (2,5)	7/302 (2,3)	1,09	0,27-4,35

* Risco Relativo calculado pelo modelo de regressão de Cox; NA = não aplicável; min = minuto; OR = Odds ratio; IC = Intervalo de Confiança;

6. Discussão

O uso rotineiro de progesterona vaginal natural em gestações gemelares não diminui a taxa de parto prematuro. Não foi encontrada diferença na média de idade gestacional no parto entre os grupos progesterona e placebo (35,08 contra 35,55). Além disso, as taxas de parto antes de 34, 32 e 28 semanas foram semelhantes entre os grupos de estudo (Tabela 3).

O presente estudo foi desenhado para incluir somente pacientes que não foram submetidas a tratamento de reprodução assistida ou usando progesterona durante a gravidez; foram excluídos os casos com história prévia de parto prematuro. Houve o cuidado para que este estudo fosse realizado em centro único e com as pacientes submetidas à mesma rotina pré-natal. Além disso, durante a execução do estudo, vários trabalhos randomizados foram publicados envolvendo múltiplos centros, demonstrando resultados em que tanto a 17-alfa-hidroxiprogesterona caproato (17P), como a progesterona natural não foram eficazes para prevenir o parto prematuro em gestações gemelares não selecionadas^(19,22,24 - 8,19,20,21).

Há seis estudos randomizados, na literatura, utilizando progesterona natural vaginal em gestações gemelares^(8,19,20,21). Três desses trabalhos abordaram algumas das lacunas sobre o motivo de a progesterona não reduzir a prematuridade em gestações gemelares apesar da apresentação, dosagem e idade gestacional no início do seu uso: Norman et al.⁽¹⁹⁾, utilizando a progesterona em gel com início às 24 semanas de gestação; Rode et al.⁽²⁰⁾, usando 200 mg óvulos e início às 20 semanas de gestação, e Serra et al.⁽²¹⁾ que incluíram apenas gêmeos DC e aumentaram a dosagem de progesterona até 400 mg.

O presente estudo incluiu um número significativo de casos que foram seguidos, durante a gravidez, em um único centro, apenas com gestações

concebidas naturalmente e sem antecedente de prematuridade. Portanto, se este estudo, semelhante aos anteriores^(8,15,16,19,20,21), também mostrou que a progesterona não diminuiu a taxa de parto prematuro, pode-se concluir, definitivamente que ela não é útil em gestações gemelares em grupos não selecionados.

A taxa de parto espontâneo antes de 34 semanas foi de 16,6%, semelhante à de 15,1% previamente descrita em nossa população 17 e à de 14,1% relatada em estudos semelhantes⁽²⁰⁾.

Apenas dois estudos destinados a investigar a utilização de progesterona para evitar parto prematuro envolvendo gestações gemelares com colo curto^(14,27) e duas meta-análises que também analisaram esses casos foram publicados recentemente^(17,18). Fonseca et al.⁽¹⁴⁾ realizaram um ensaio randomizado para investigar o efeito da progesterona vaginal em pacientes com colo curto (<15 mm), que incluiu 24 casos de gestações gemelares e observaram uma redução não significativa no parto prematuro associado ao tratamento com progesterona.

Senat et al.⁽²⁷⁾ publicaram um estudo randomizado com gestações gemelares com comprimento cervical ≤ 25 mm tratado duas vezes por semana, com 500 mg de 17P intramuscular até 36 semanas. O estudo incluiu 82 gestações no grupo de 17P e 79 no grupo placebo. Notavelmente, um aumento do risco de parto prematuro antes de 32 semanas de idade gestacional foi observado no grupo 17P.⁽²⁷⁾ Apesar da idade gestacional tardia do início do tratamento (mediana de 27 semanas, 6 dias, variando de 24 semanas para 31 semanas, 6 dias), em comparação com outros estudos, a análise incluiu dados de randomização até o parto⁽²⁷⁾.

Romero et al.⁽²⁰⁾, em uma meta-análise individual sistemática de dados, analisaram a utilização de progesterona vaginal em gestações gemelares com colo

curto ≤ 25 mm durante o segundo trimestre. Nessa meta-análise, 46 gestações gemelares usaram progesterona vaginal e 58 placebo vaginal. Houve uma redução não significativa de 30% na taxa de nascimentos prematuros <33 semanas de gestação (30,4% vs 44,8%; RR, 0,70; 95% CI, 0,34-1,44) e uma associação significativa com a redução da morbidade neonatal composta e mortalidade (23,9% vs 39,7%; RR 0,52; 95% CI, 0,29-0,93)⁽²⁰⁾. Recentemente, uma meta-análise similar, que incluiu tanto os estudos que usaram progesterona vaginal natural e aqueles que utilizaram 17P, também mostrou que a progesterona vaginal produziu uma melhora significativa nos resultados perinatais no grupo com colo curto (≤ 25 mm)⁽¹⁷⁾.

No presente estudo, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de prematuridade no subgrupo com um comprimento cervical ≤ 25 mm na randomização ou antes de 24 semanas de gestação (Tabela 8). No entanto, uma taxa significativamente menor de peso ao nascimento inferior a 1500 gramas foi observada no grupo progesterona em comparação com o grupo placebo (32,4% vs 75,0%; OR, 0,17; IC de 95%, 0,03-0,85). Apesar da diferença não significativa na taxa de morbidade neonatal composta e mortalidade neonatal entre a progesterona vaginal (38,7%) e o grupo placebo (65,0%), uma redução não significativa do risco desse resultado composto (OR, 0,36; IC de 95% , 0,07-1,73) foi observada, o que está de acordo com as duas meta-análises individuais realizadas previamente.^(17,18)

Esse estudo apresentou mais casos de colo curto no grupo progesterona; no entanto, não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando esse aspecto foi considerado. Não há explicação para a diferença entre os grupos, mas o comprimento do colo do útero não foi um critério de seleção, bem como o estudo foi cegado em relação aos óvulos até a

análise de dados.

Em relação à análise de subgrupos de acordo com corionicidade, não foram observadas diferenças em termos de idade gestacional no parto, prematuridade e as taxas de baixo peso ao nascer, índice de Apgar inferior a sete no quinto minuto e morte antes da alta hospitalar entre gestações gemelares MCDA e DC, de acordo com o grupo progesterona ou placebo (Tabela 9). Da mesma forma, estudos randomizados anteriores não mostraram diferenças nas taxas de parto ou morte intrauterina antes de 34 semanas de gestação em MCDA^(19,20). Uma recente meta-análise examinou o efeito de 17P e progesterona vaginal em gestações gemelares MCDA (n = 139 e 97, respectivamente) e não foram achadas diferenças em comparação com grupos de controle (n = 120 e 111, respectivamente)⁽¹⁷⁾.

Os pontos fortes do presente estudo incluem: todos os pacientes receberam cuidados pré-natais padrão e foram seguidos em um centro único; nenhuma das mulheres apresentava história prévia de parto prematuro, dessa forma, estar grávida de gêmeos foi o maior risco de parto prematuro espontâneo; todas as gestações foram naturalmente concebidas e, portanto, não receberam progesterona antes do início do estudo. A principal limitação do estudo é a falta de dados perinatais e neonatais para cerca de 20% das crianças que tiveram o parto em outros hospitais e não conseguimos obter resultados detalhados para incluir na análise.

7. Conclusões

O presente estudo em gestações gemelares concebidas espontaneamente, sem história de prematuridade, duplo-cego randomizado, realizado em centro único, concluiu que a progesterona natural micronizada na dose de 200 mg via vaginal não reduziu a incidência de parto prematuro. Em relação aos resultados perinatais, também não foram observadas diferenças entre os grupos.

8. Anexos

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



OK
CAPPesq 04

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.11.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **418/04**, intitulado: "Administração profilática de progesterona natural micronizada em pacientes com gestação gemelar na prevenção do trabalho de parto prematuro: Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Dra. Maria de Lourdes Brizot**

Pesquisador(a) Executante: **Dra. Aline Girotto Ricci**

CAPPesq, 25 de Novembro de 2004.

PROF. DR. CLAUDIO LEONE

Vice - Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Anexo B – Ciência da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo da inclusão da Dr. Wagner Rodrigues Hernandez como pesquisador executante



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0418/04

Título: Administração profilática de progesterona natural micronizada em pacientes com gestação gemelar na prevenção do trabalho de parto prematuro: Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Maria Lourdes Brizot

Pesquisador Executante: Dr. Wagner Hernandez

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

O Vice-Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA *ad-referendum*** em 27/12/2013, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- Carta datada de 08.11.13 – Encaminhamento de relatório parcial e solicitação da inclusão do Dr. Wagner Hernandez como pesquisador executante.

CAPPesq, 27 de dezembro de 2013

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Vice-Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO****CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO**

Todas as gestações de gêmeos têm risco aumentado de o parto ocorrer antes dos 9 meses. Como você já sabe, o parto prematuro pode causar problemas ao recém-nascido, como pouco peso ao nascimento, dificuldade para respirar sozinho, manter a temperatura do corpo estável e pegar infecções. Existe um hormônio que as mulheres produzem na gestação, que se chama progesterona, e é responsável pela manutenção da gravidez. Hoje, esse hormônio já pode ser usado por meio de óvulos vaginais. Não sabemos se esse óvulo de progesterona ajudaria a diminuir o número de gêmeos que nascem antes de 9 meses. O que se sabe é que essa medicação já foi usada em gestações com um único bebê com bons resultados. Para que nós possamos ter certeza de que não haverá diferença entre usar e não usar esses óvulos, nós precisamos que haja um grupo utilizando a progesterona e outro utilizando placebo, que também é um óvulo, só que sem nenhuma medicação, a qual não fará mal nenhum a você ou ao seu bebê. Só assim poderemos, ao final deste estudo, ter a certeza de que todas as pacientes que participaram foram tratadas da mesma maneira, sem diferença pelo uso ou não da progesterona, sendo, portanto, nosso resultado final muito fiel. Durante a sua gestação, você pode desistir de participar deste estudo a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo ao seu tratamento neste Hospital.

*Eu, _____, declaro que
após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que
me foi explicado, consinto em participar do presente protocolo de pesquisa.*

São Paulo, _____ de _____ de _____

assinatura da paciente

assinatura do pesquisador

9. Referências

1. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):305-15.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, MATHews TJ, Osterman MJ. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*. 2010; 59(1): 1,3-71.
3. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep*. 2011; 60: 1-70.
4. Rode L, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb;28(2):273-83
5. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(2):419-24.
6. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):124.e1-19.
7. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):221.e1-8.
8. Cetingoz E, Cam C, Sakallı M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(3):423-9.

9. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;113(Suppl.3):17-42.
10. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 1998;4:673–95.
11. Kelly RW, Illingworth P, Baldie G, et al. Progesterone control of interleukin-8 production in endometrium and chorio-decidual cells underlines the role of the neutrophil in menstruation and parturition. *Hum Reprod* 1994;9:253–8.
12. Luo G, Abrahams VM, Tadesse S, et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth. *Reprod Sci* 2010;17:532–9.
13. Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:692–5.
14. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357(5):462-9.
15. Aboulghar MM, Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI. The use of vaginal natural progesterone for prevention of preterm birth in IVF/ICSI pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2012;25(2):133-8.

16. Wood S, Ross S, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J Perinat Med* 2012; 40:593-9.
17. Schuit E, Stock S, Rode L, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 2015;122(1):27-37.
18. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):124.e1-19.
19. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9680):2034-40.
20. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38(3):272-80.
21. Serra V, Perales A, Meseguer J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG* 2013;120(1):50-7
22. Briery CM, Veillon EW, Klauser CK, et al. Progesterone does not prevent preterm births in women with twins. *South Med J* 2009;102(9):900-4.
23. Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, et al. 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple

- pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;118:513–20.
24. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357(5):454-61.
25. Iams JD, Goldenberg RL, Mein PJ, Mercer BM, Moawad AH, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
26. Fujita MM, Brizot ML, Liao AW, et al. Reference range for cervical length in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:856-9
27. Senat MV, Porcher R, Winer N, et al. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):194.e1-8.