



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Uso de progesterona na prevenção da prematuridade em gestantes da Coorte de  
Nascimentos de Pelotas, 2015**

Mestranda: Camila Corrêa Colvara  
Orientadora: Andréa Homsí Dâmaso  
Co-orientadores: Marysabel Pinto Telis Silveira e  
Otávio Amaral de Andrade Leão

Pelotas, 2023  
**Camila Corrêa Colvara**

**Uso de progesterona na prevenção da prematuridade em gestantes da Coorte de  
Nascimentos de Pelotas, 2015**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas – UFPel, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia.

Mestranda: Camila Corrêa Colvara

Orientadora: Andréa Homsí Dâmaso

Co-orientadores: Marysabel Pinto Telis Silveira e

Otávio Amaral de Andrade Leão

Pelotas, 2023

**Camila Corrêa Colvara**

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

C727u Colvara, Camila Corrêa

Uso de progesterona para a prevenção da prematuridade em gestantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 2015 / Camila Corrêa Colvara ; Andréa Homsí Dâmaso, orientadora ; Marysabel Pinto Telis Silveira, Otávio Amaral de Andrade Leão, coorientadores. — Pelotas, 2023.

112 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Epidemiologia. 2. Progesterona. 3. Farmacoepidemiologia. 4. Prematuridade. I. Dâmaso, Andréa Homsí, orient. II. Silveira, Marysabel Pinto Telis, coorient. III. Leão, Otávio Amaral de Andrade, coorient. IV. Título.

CDD : 614.4

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da  
Universidade Federal de Pelotas para obtenção do título de Mestre em Epidemiologia

**BANCA EXAMINADORA:**

Profª Drª Maria Celene Longo da Silva

Universidade Federal de Pelotas

Prof Drº Bruno Pereira Nunes

Universidade Federal de Pelotas

Profª Drª Andréa Homsí Dâmaso (orientadora)

Universidade Federal de Pelotas

Pelotas, 02 de março de 2023

## RESUMO

Colvara, Camila Corrêa. **Uso de progesterona na prevenção da prematuridade em gestantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015**. 2023. Dissertação (Mestrado em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

*Introdução:* O nascimento prematuro é um grande problema de saúde pública em termos de mortalidade neonatal, morbidade de longo prazo e economia da saúde. A progesterona é um hormônio que reduz as contrações do útero e tem papel importante na manutenção da gravidez e nos últimos anos vem sendo utilizada na prevenção do parto prematuro. Este estudo descreve as gestantes de uma coorte de nascimentos, que fizeram uso de progesterona, de acordo com as características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e sua história obstétrica e ainda, descreve entre as gestantes com indicação do uso, as prevalências de prematuridade e de uso de progesterona, de acordo com o tipo de financiamento do pré-natal. *Métodos:* Trata-se de um estudo transversal, incluindo dados das 4.270 mães de crianças elegíveis para a Coorte de Nascimentos de Pelotas 2015. As participantes preencheram um questionário sobre o período perinatal e pré-natal. Foram realizadas análises descritivas da amostra e do uso de progesterona em relação às variáveis independentes. *Resultados:* A prevalência do uso de progesterona foi de (14,4%; IC95% 13,4 – 15,5). O uso de progesterona foi mais prevalente em mulheres brancas, com mais idade, maior escolaridade e maior renda, sem depressão ou problema nervoso; em gestantes com aborto prévio, intervalo entre gestações inferior a dois anos, IMC pré-gestacional categorizado como sobrepeso, com parto cesáreo, com parto múltiplo, que tiveram parto prematuro, com ameaça de aborto e ameaça de parto prematuro. A indicação de uso de progesterona estava presente em 29,8% da amostra. Apenas 23,5%, dessas gestantes que tinham indicação de uso de progesterona, realmente utilizaram o

medicamento. Entre as gestantes com indicação, a prevalência de uso de progesterona foi o dobro entre as gestantes com atendimento privado comparadas às de atendimento público (34,3% vs. 17,9%). Ainda entre essas gestantes que tinham indicação de uso, 21,9% tiveram parto prematuro, sendo que 82,4% das gestantes do setor público não utilizaram progesterona, enquanto no setor privado essa prevalência foi de 47,8%. *Conclusões:* Evidenciamos que a maior prevalência de uso de progesterona ocorreu em gestantes brancas, com maior renda e maior escolaridade, indicando um alto padrão socioeconômico. Também se observou maior uso naquelas gestantes que possuíam fatores de risco para prematuridade. Ainda, estimou-se que mais gestantes com histórico de risco deveriam ter usado progesterona, de acordo com suas histórias obstétricas prévias e atuais, e que houve mais parto prematuro nas gestantes com indicação de uso e que não usaram progesterona no setor público em relação ao setor privado. Compreendemos ser necessário maior atenção a essa população, e assim, qualificando o pré-natal, sobretudo em gestantes com risco de parto prematuro.

**Palavras-chave:** farmacoepidemiologia, progesterona, prematuridade

## ABSTRACT

*Background:* Preterm birth is a major public health problem in terms of neonatal mortality, long-term morbidity and health economics. Progesterone is a hormone that reduces uterine contractions and plays an important role in maintaining pregnancy and, in recent years, has been used to prevent premature birth. This study describes how pregnant women from a birth cohort who used progesterone, according to demographic, socioeconomic, behavioral characteristics and their obstetric history, and also describes, among pregnant women with indication of use, such as prevalence of prematurity and use of progesterone, according to the type of prenatal financing. *Methods:* This is a cross-sectional study, including data from 4,270 mothers of children eligible for the 2015 Pelotas Birth Cohort. Participants completed a questionnaire about the perinatal and prenatal period. Descriptive analyzes of the sample and the use of progesterone in relation to the independent variables were performed. *Results:* The prevalence of progesterone use was (14.4%; 95%CI 13.4 – 15.5). The use of progesterone was more prevalent in white women, older, with higher education and higher income, without depression or nervous problems; in pregnant women with previous abortion, interval between pregnancies less than two years, pre-gestational BMI categorized as overweight, with cesarean section, with multiple births, who had premature birth, with threatened abortion and threat of premature birth. The indication of progesterone use was present in 29.8% of the sample. Only 23.5% of these pregnant women who had an indication of progesterone use actually used the drug. Among pregnant women with an indication, the prevalence of progesterone use was twice as high among pregnant women with private care than those with public care (34.3% vs. 17.9%). Even among those pregnant women who had an indication of use, 21.9% had premature delivery, and 82.4% of pregnant women in the public sector did not use progesterone, while in the private sector this prevalence was 47.8%. *Conclusions:* We showed that the highest prevalence of progesterone use occurred in white

pregnant women, with higher income and higher education, indicating a high socioeconomic standard. Higher use was also observed in those pregnant women who had risk factors for prematurity. Furthermore, it was estimated that more pregnant women with a history of risk should have used progesterone, according to their previous and current obstetric histories, and that there were more premature births in pregnant women with an indication of use and who did not use progesterone in the public sector in relation to the private sector. We understand the need for greater attention to this population, and thus, qualifying prenatal care, especially in pregnant women at risk of premature birth.

**Palavras-chave:** pharmacoepidemiology, progesterone, prematurity

## **Apresentação**

A presente dissertação de mestrado, exigida para a obtenção do título de Mestre pelo programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da universidade Federal de Pelotas, é composta pelos seguintes itens:

**1) Projeto de Pesquisa;**

**2) Relatório do trabalho de campo;**

**3) Alterações no projeto de pesquisa;**

**4) Comunicado à imprensa;**

**5) Artigo original** intitulado “Uso de progesterona na prevenção da prematuridade em gestantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas, 2015” a ser submetido à Revista Cadernos de Saúde Pública.

## SUMÁRIO

1 Projeto de pesquisa.....	10
2 Relatório de trabalho de campo.....	54
3 Modificações do projeto de pesquisa.....	56
4 Comunicado à imprensa.....	58
5 Artigo original.....	61
6 Anexos .....	92

## 1. Projeto de Pesquisa

## SUMÁRIO

1 - INTRODUÇÃO .....	14
2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	18
2.1 – Estratégia de busca e seleção .....	18
2.2 – Referencial teórico .....	19
2.2.1- Prematuridade .....	19
2.2.2 – Fatores associados à prematuridade .....	20
2.2.3 – Uso da progesterona na prevenção do parto prematuro.....	25
3 - JUSTIFICATIVA .....	37
4 - OBJETIVOS .....	38
4.1 Objetivo geral.....	38
4.2 Objetivos específicos .....	38
5 - HIPÓTESES .....	38
6 - MARCO TEÓRICO.....	39
7 - METODOLOGIA.....	44
7.1 Delineamento.....	44
7.2 População alvo.....	45
7.3 Critérios de inclusão.....	45
7.4 Critérios de exclusão.....	45
7.5 Definição operacional do desfecho .....	45
7.6 Definição operacional das variáveis independentes .....	46
7.7 Amostra em estudo .....	47
7.8 Instrumento de pesquisa.....	48
7.9 Análise de dados.....	48
8 - ASPECTOS ÉTICOS.....	48
9 - FINANCIAMENTO.....	49
10 - DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS .....	49
11 - CRONOGRAMA.....	49

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....50

## 1 - INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o parto antes de 37 semanas completas de gestação. Cerca de 85% dos nascimentos prematuros são considerados tardios (34-36 semanas) a moderados (32-33 semanas), 10% são nascimentos muito prematuros (28-31 semanas) e 5% são prematuros extremos (<28 semanas)<sup>1</sup>.

Globalmente, a cada ano nascem cerca de 135 milhões de crianças e destas, aproximadamente, 15 milhões são prematuras com taxas crescentes de prematuridade em quase todos os países, sendo a taxa global de prematuridade de 11% em 2018<sup>2</sup>. De acordo com a OMS, a maioria dos recém-nascidos prematuros poderia sobreviver com cuidados essenciais, sem intervenções de terapia intensiva<sup>3</sup>.

No Brasil, 340 mil bebês nascem prematuros todo ano, o equivalente a 931 por dia ou a 6 prematuros a cada 10 minutos. Mais de 12% dos nascimentos no país acontecem antes da gestação completar 37 semanas, o dobro do índice de países europeus. A partir de dados da ONU (Organização das Nações Unidas), a ONG americana *March of Dimes* elaborou um ranking dos países com maior número de partos prematuros. Nele, o Brasil figura na décima posição<sup>3</sup>.

O nascimento prematuro é um grande problema de saúde pública em termos de mortalidade neonatal<sup>4</sup>, morbidade de longo prazo<sup>5</sup> e economia da saúde<sup>6</sup>. Sabe-se que, crianças nascidas com 34–36 semanas têm de 2 a 3 vezes mais probabilidade de ter deficiência motora ou intelectual do que crianças nascidas a termo<sup>4</sup>. A mortalidade e morbidade neonatal estão relacionadas à idade gestacional do parto: quanto mais precoce o nascimento, maior a morbimortalidade<sup>7</sup>. As complicações do nascimento prematuro não se limitam ao período neonatal, como é o caso da retinopatia da prematuridade, hemorragia intraventricular, distúrbio respiratório e sepse; elas também podem resultar em morbidades a longo prazo, como desenvolvimento neuropsicológico anormal na primeira infância e baixo rendimento escolar<sup>8</sup>.

Os precursores obstétricos que levam ao nascimento prematuro são: (1) parto por necessidade materna ou fetal, em que o trabalho de parto é induzido ou o bebê nasce por

cesariana; (2) trabalho de parto prematuro espontâneo com membranas intactas; e (3) ruptura prematura de membranas pré-termo, independentemente de o parto ser vaginal ou cesáreo<sup>9</sup>. Cerca de 30–35% dos partos prematuros são indicados, 40–45% seguem o trabalho de parto prematuro espontâneo e 25–30% seguem ruptura prematura de membranas pré-termo. Os nascimentos que seguem o trabalho de parto espontâneo e ruptura prematura de membranas pré-termo são designados conjuntamente como nascimentos prematuros espontâneos<sup>9</sup>.

Nos últimos anos tem sido enfatizada a prevenção secundária baseada na identificação de gestantes dos grupos de maior risco para o parto prematuro como, por exemplo, gestantes com baixo peso pré-gestacional, com história de parto prematuro anterior, gestação gemelar, comprimento cervical inferior a 25mm, infecções uterinas e sangramentos vaginais no segundo e terceiro trimestres<sup>1,10</sup>. Diversas alterações podem ser detectadas por meio de exames adequados como: marcadores bioquímicos do parto prematuro, alterações da contratilidade uterina pela tocografia e encurtamento do colo uterino pela ultrassonografia endovaginal<sup>1</sup>.

Sobre o baixo peso pré-gestacional, sabe-se que um baixo Índice de Massa Corporal (IMC) antes da gravidez está associado a um alto risco de parto prematuro espontâneo, enquanto a obesidade pode ser protetora<sup>10</sup>.

O risco de recorrência de prematuridade em mulheres com parto pré-termo anterior varia de 15% a mais de 50%, dependendo do número e da idade gestacional dos partos anteriores<sup>11</sup>. Mercer e colaboradores relataram que mulheres com partos prematuros anteriores tiveram um risco 2,5 vezes maior em sua próxima gravidez<sup>12</sup>. O risco de outro parto prematuro está inversamente relacionado à idade gestacional do parto prematuro anterior. O mecanismo para a recorrência nem sempre é claro, mas as mulheres com partos prematuros espontâneos precoces têm muito mais probabilidade de ter partos prematuros espontâneos subsequentes; mulheres com partos prematuros indicados tendem a repetir esses partos<sup>13,14</sup>.

A gemelaridade é responsável por cerca de 2 a 4%, em média, de todos os nascimentos, sendo que, destes, em torno de 50% são prematuros e aproximadamente 9% do total de partos gemelares ocorrem com menos de 32 semanas de idade gestacional<sup>15</sup>.

Um colo uterino curto medido por ultrassonografia é um poderoso preditor de parto prematuro<sup>14</sup>. Mulheres assintomáticas com comprimento cervical de 15 mm ou menos apresentam risco muito maior de parto prematuro espontâneo<sup>11</sup>.

As infecções intrauterinas persistentes ou recorrentes provavelmente explicam muitos partos prematuros espontâneos repetitivos. O distúrbio subjacente que causa partos prematuros indicados, como diabetes, hipertensão ou obesidade, frequentemente persiste entre as gestações<sup>14</sup>. As infecções são uma causa comum de nascimento prematuro com menos de 30 semanas, mas desempenham um papel menos importante quando ocorrem próximo ao nascimento, ou seja, ao final da gestação<sup>10</sup>.

De acordo com Cunningham (2001a), a ameaça de aborto muitas vezes é manifestada por sangramento vaginal, com ou sem dor abdominal, enquanto o colo do útero está fechado e o feto se encontra com vida dentro da cavidade uterina. Assim que o colo do útero começa a dilatar, o aborto espontâneo e a perda da gravidez são inevitáveis.

A contribuição das causas de nascimentos prematuros difere de acordo com algumas características sociodemográficas, como grupo étnico e idade. O parto prematuro espontâneo é mais frequente em mulheres brancas, mas, por ruptura prematura de membranas pré-termo, em mulheres pretas<sup>10</sup>. A idade materna tem influência sobre o número total de nascimentos que uma mulher pode ter em sua vida e também desempenha um papel importante em uma ampla gama de desfechos de nascimento como, por exemplo, peso ao nascer, nascimentos múltiplos e defeitos de nascença<sup>16</sup>.

Até recentemente, a prevenção do parto prematuro parecia ser uma meta difícil de atingir. No entanto, têm sido utilizadas pelo menos três estratégias para prevenção: uso de progesterona, cerclagem (um ponto circunferencial inserido cirurgicamente no colo do útero)<sup>4</sup> e pessário vaginal (dispositivo removível utilizado para dar suporte as paredes da vagina ou ao útero)<sup>16</sup>.

A progesterona é um hormônio que reduz as contrações do útero e tem papel importante na manutenção da gravidez. A mesma vem sendo utilizada na prevenção do parto prematuro<sup>17</sup>.

Trata-se de um hormônio esteroide essencial para a regulação da função reprodutiva. Seu uso foi aprovado para várias indicações, incluindo o tratamento de ciclos menstruais anovulatórios, tecnologia de reprodução assistida, contracepção durante a lactação e, quando combinada com estrogênio, para a prevenção da hiperplasia endometrial na terapia hormonal pós-menopausa<sup>18</sup>.

Para prevenir o parto prematuro, a progesterona atua mantendo a quiescência uterina na segunda metade da gestação, proporcionando o relaxamento da musculatura lisa, diminuindo a ação uterotônica da ocitocina, alterando a expressão dos receptores de estrogênio no miométrio e potencializando a ação dos beta-adrenérgicos sobre seus receptores uterinos. Acrescentam-se a estas, a diminuição do cálcio livre intracelular, bem como sua ação imunossupressora, bloqueando a atividade dos linfócitos T, e uma provável participação sobre o amadurecimento cervical. Talvez o efeito mais significativo sobre as células miométriais seja sua ação inibitória na síntese de proteínas intracitoplasmáticas, responsáveis pela propagação coordenada da contração uterina<sup>19</sup>.

A progesterona faz parte dos protocolos e diretrizes nacionais para prevenção da prematuridade. De acordo com o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco elaborado pelo Ministério da Saúde, gestantes com alto risco para parto prematuro, ou seja, parto prematuro anterior, submetidas a cerclagem cervical e portadoras de malformações uterinas com risco de parto prematuro, devem receber 100mg de progesterona por via vaginal diariamente a partir de 24 e até 34 semanas de gestação. Para aquelas que apresentarem comprimento cervical  $\leq 1,5$ cm em ultrassonografia transvaginal realizada entre 20 e 25 semanas, independentemente de fatores de risco presentes, deve ser considerado o uso de 200mg de progesterona vaginal diariamente até pelo menos 34 semanas<sup>20</sup>.

Vários estudos vêm demonstrando que a administração profilática de progesterona em mulheres que apresentam um comprimento cervical curto reduz a incidência de parto prematuro<sup>13,14,21</sup>. A progesterona está associada a uma redução estatisticamente significativa no risco de morbidade neonatal e uma menor frequência de nascimento prematuro precoce, menor admissão e/ou menor tempo de internação na UTI neonatal<sup>22</sup>.

Fonseca et al conduziram um ensaio europeu em mulheres com um comprimento cervical muito curto (15 mm ou menos) que demonstrou um risco menor de nascimento prematuro

naquelas tratadas com progesterona micronizada de uso vaginal, 200 mg por dia, do que naquelas que foram tratadas com um placebo. A redução geral do nascimento antes de 34 semanas foi de 44% (19,2% vs. 34,4%; risco relativo [RR]=0,56; IC95%=0,36-0,86)<sup>22</sup>.

Sobre os efeitos colaterais maternos da terapia com progesterona, os conhecidos e descritos na literatura incluem dor de cabeça, sensibilidade mamária, náusea, tosse e irritação local se administrada por via intramuscular <sup>19</sup>. Estudos epidemiológicos não encontraram relação significativa entre progesterona natural administrada clinicamente e malformações congênitas<sup>7</sup>.

## 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 – Estratégia de busca e seleção

Foi utilizada a base de dados PubMed (MEDLINE) para a revisão da literatura. Os descritores *preterm birth OR preterm labor AND progesterone OR hydroxyprogesterone AND pregnancy OR pregnant* foram utilizados para a busca de referências. Foram considerados os artigos publicados nos últimos 30 anos nos idiomas Inglês, Espanhol, Francês e Português e que foram conduzidos com seres humanos.

Após a busca no PubMed, o processo de revisão da literatura aconteceu em outras três etapas: leitura de títulos, resumos e artigos na íntegra. Esse processo está ilustrado na Figura 1. Em todas as etapas de seleção, foram excluídos artigos que não avaliaram o uso de progesterona ou que não avaliaram a relação da progesterona com o nascimento prematuro. Dessa maneira, com a estratégia de busca na base de dados utilizada foram localizados 141.829 artigos, sendo excluídos 141.420 títulos, por apresentarem informações não pertinentes ao tema, por serem estudos em animais, por incluírem tratamentos específicos com outras drogas, pela utilização da progesterona para outro fim, por avaliarem progesterona sérica, por tratarem especificamente de outros métodos para prevenção da prematuridade. Foram selecionados, a partir da leitura desses títulos, 409 resumos. Após leitura dos resumos foram selecionados 68 artigos. Foi realizada a leitura na íntegra desses artigos sendo selecionados 19 artigos de interesse para essa revisão. Além disso, foi realizada a busca nas listas de referências dos artigos selecionados e, através dessa, foram

encontrados 2 artigos de interesse. Com isso, foram incluídos nessa revisão um total de 21 artigos.

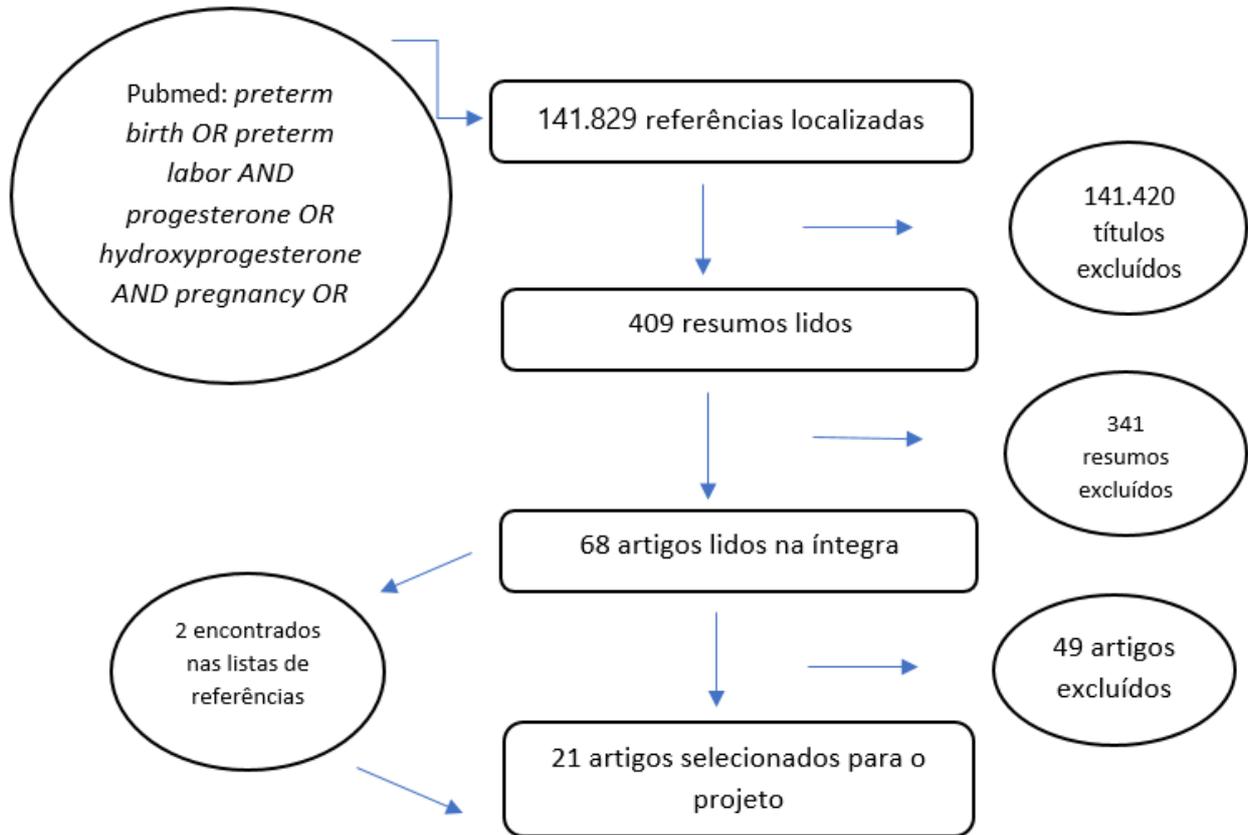


Figura 1. Fluxograma da revisão de literatura.

*Nota: Os motivos para exclusão dos estudos foram: 1. Informações não pertinentes ao tema; 2. Estudos em animais; 3. Tratamentos específicos com outras drogas; 4. Utilização da progesterona para outro fim; 5. Avaliarem progesterona sérica; 6. Tratar especificamente de outros métodos para prevenção da prematuridade.*

## 2.2 – Referencial teórico

### 2.2.1- Prematuridade

Em países desenvolvidos, o nascimento prematuro é a principal causa de mortalidade perinatal, bem como de morbidades. Grande parte dos números de mortalidade perinatal e das deficiências neurológicas de longo prazo, estão associados a um nascimento prematuro<sup>9</sup>. Entre todos os nascimentos prematuros no mundo, cerca de um milhão morre devido à prematuridade e muitos sobreviventes ficam incapacitados<sup>1</sup>.

A prematuridade é um grande problema de saúde pública. De acordo com um estudo de coorte nacional, prospectivo e populacional francês (EPIPAGE-2), a sobrevivência e o prognóstico neurológico melhoram com o avanço da idade gestacional. Crianças nascidas com 25 semanas têm um risco de 40% de morte antes da alta hospitalar, e cerca de 45% dos sobreviventes têm deficiência moderada a grave, enquanto aqueles nascidos com 32 semanas têm 98% de chance de sobreviver<sup>23</sup>.

O ônus econômico da prematuridade relaciona-se não apenas ao uso de unidade de terapia intensiva neonatal inicial, mas também ao uso crescente de serviços médicos, sociais e educacionais especializados em longo prazo, bem como à perda de produtividade econômica<sup>2</sup>.

Algumas características maternas ou fetais já foram associadas com o nascimento prematuro, incluindo dados demográficos maternos, estado nutricional, histórico de gravidez, características psicológicas, comportamentos adversos (tabagismo, consumo excessivo de álcool, uso de drogas recreativas), infecções, contrações uterinas, comprimento cervical, e marcadores biológicos e genéticos<sup>4</sup>.

### 2.2.2 – Fatores associados à prematuridade

#### Grupo étnico:

Uma revisão sistemática de 2013<sup>24</sup> avaliou a associação entre grupos étnicos e nascimento prematuro e relatou um odds ratio (OR) de 2,0 (IC95% 1,8 - 2,2) para mulheres de cor preta, quando comparadas às mulheres não pretas; nenhuma associação significativa foi observada para mulheres asiáticas, hispânicas ou brancas. A grande maioria dos estudos incluídos em uma meta-análise<sup>25</sup> relataram um risco aumentado ou chances ajustadas de nascimento prematuro dentro do grupo de mulheres preto investigado em comparação com as não pretas. As mulheres pretas apresentaram risco 51,0% maior de parto prematuro, comparado com mulheres não pretas (RR=1,51; IC95% 1,39 –1,65).

Uma análise retrospectiva de uma coorte foi realizada<sup>26</sup> para determinar se as taxas de nascimento prematuro espontâneo recorrente em mulheres que receberam 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato (progesterona sintética) diferem de acordo com a raça materna. Participaram do estudo 7.108 gestantes. Entre as mulheres começando com progesterona sintética de 16 a 20,9 semanas vs. 21 a 26,9 semanas, as taxas de recorrência

espontânea de nascimento prematuro com <37 semanas (27,0% vs. 29,6%,  $p < 0,156$ ) e <34 semanas (8,2% vs. 9,3%,  $p < 0,126$ ) eram semelhantes. Mulheres afro-americanas iniciaram injeções de progesterona mais tarde, com maior proporção de mulheres iniciando a terapia além de 21,0 semanas (30,9% vs. 23,0%,  $p < 0,001$ ), e injeções descontinuadas mais cedo do que mulheres caucasianas (33,2 vs. 34,1 semanas,  $p < 0,001$ ). No geral, as taxas mais altas de nascimentos prematuros recorrentes e parto prematuro espontâneo em todas as idades gestacionais foi observado para mulheres afro-americanas. Para aquelas mulheres com e sem recorrência de nascimento espontâneo em <34 semanas, diferenças significativas foram observados na raça materna, história de nascimento prematuro <28 semanas, história de aborto, tendo > 1 pré-termo anterior ao nascimento, status de mãe solteira, uso de tabaco e cerclagem.

#### Estado nutricional:

Um estudo de coorte<sup>27</sup>, realizado com o objetivo de examinar a influência do índice de massa corporal (IMC) materno pré-gravidez nas taxas de parto prematuro espontâneo recorrente em mulheres que receberam injeções de progesterona sintética, incluiu 6.253 gestantes, com gestação única e parto prematuro anterior. O parto prematuro anterior <28 semanas foi significativamente menor em mulheres com peso normal. As taxas de parto prematuro recorrente <37 semanas foram maiores no grupo com IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>. Gravidas magras eram mais jovens, mais propensas a fumar e menos propensas a ser afro-americanas do que aquelas com IMC normal ou aumentado. Na regressão logística, após o controle para raça e nascimento pré-termo anterior <28 semanas, o risco de parto prematuro <37 semanas diminuiu 2% para cada aumento adicional de 1 kg/m<sup>2</sup> no IMC. O parto prematuro foi mais comum em mulheres magras (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>) e menos comum em mulheres obesas (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>), sugerindo que a dosagem atual recomendada de progesterona sintética é adequada para mulheres com IMC mais alto.

#### Mulheres nulíparas:

Uma meta-análise de estudos de coorte demonstrou que mulheres nulíparas com menos de 18 anos de idade apresentavam maior risco de parto prematuro em todas as categorias de idade / paridade (OR=1,52; IC95% 1,40 - 1,66)<sup>28</sup>.

#### Escolaridade materna:

Um estudo europeu utilizou dados de coortes prospectivas com o objetivo de examinar comparativamente a associação entre a escolaridade da mãe e os nascimentos prematuros para a idade gestacional, entre 12 coortes de nascimento que refletem configurações culturais, geográficas e históricas distintas em toda a Europa<sup>29</sup>. As mães eram principalmente representativas da maioria étnica de sua coorte, e tinham entre 23,8 e 31,4 anos no momento do nascimento. Este estudo mostrou que as crianças nascidas de mães com baixa escolaridade eram mais propensas a nascer prematuras e pequenas para a idade gestacional em nível regional, mas as associações não foram consistentes entre as 12 coortes selecionadas em países europeus.

#### História obstétrica prévia:

Em análise secundária planejada de um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico e longitudinal, 155 mulheres incluídas nesta análise receberam progesterona sintética (17-alfa hidroxiprogesterona caproato - 17OHP-C) durante a gravidez<sup>30</sup>. 118/155 gestantes (76%) deram à luz pelo menos 3 semanas depois em comparação com a idade gestacional de parto de seus primeiros partos prematuros anteriores e foram consideradas respondedoras à progesterona sintética, e 37 (24%) tiveram um efeito da progesterona sintética <3 semanas e foram consideradas não respondedoras. As gestantes respondedoras deram à luz mais tarde (37,7 semanas) quando comparadas as não respondedoras (33,5 semanas),  $p < 0,001$ . Entre as gestantes respondedoras, 32% (38/118) tiveram um parto prematuro espontâneo recorrente. Os dados demográficos (idade, raça/etnia, educação e paridade) foram semelhantes entre os grupos. A idade gestacional do parto prematuro espontâneo anterior, sangramento vaginal/descolamento na gravidez atual e história familiar de primeiro grau de parto prematuro foram associados à resposta da progesterona sintética. A idade gestacional do parto anterior permaneceu mais precoce entre o grupo classificado como respondedor (30,6 +/- 4,5 vs. 33,9 +/- 2,4,  $p < 0,001$ ). De 69 mulheres com parto prematuro anterior mais precoce (<32 semanas de gestação), 63 (91,3%) deram à luz pelo menos 3 semanas depois, quando administrado progesterona sintética.

Outro estudo transversal foi realizado<sup>31</sup> com mulheres atendidas em uma clínica especializada em prematuridade de 2009 a 2013, totalizando 218 gestantes. O objetivo do estudo foi investigar as barreiras ao nível do paciente para o uso de progesterona, com a hipótese de que a progesterona é subutilizada e que certas características da paciente, como história obstétrica, influenciam seu uso. 74,7% das gestantes documentaram o uso de

progesterona. As mulheres eram mais propensas a aceitar o tratamento se tivessem uma história de perda apenas no segundo trimestre (OR= 2,32; IC95% 1,17–4,58) ou recebessem recomendação para cerclagem devido ao comprimento cervical curto (OR= 4,12; IC95% 1,55–10,99). Mulheres com parto à termo anterior eram menos propensas a aceitar o tratamento (OR= 0,48; IC95% 0,26-0,89), especialmente quando o nascimento à termo anterior foi subsequente, em vez de antes do nascimento prematuro (OR= 0,19; IC95% 0,08 –0,47). Raça, obesidade e status não apresentaram influência na disposição de uso de progesterona, apenas a história obstétrica anterior apresentou influência na aceitação do tratamento.

Um estudo de coorte retrospectivo de base populacional usando o registro de nascimento ligado à maternidade no Missouri de 1989 a 2005<sup>32</sup> analisou o efeito do intervalo entre gestações, após uma primeira gravidez complicada por descolamento prematuro da placenta, em resultados maternos e fetais adversos em uma gravidez subsequente. Em comparação com mulheres com intervalo entre gestações de 1–2 anos, aquelas com intervalo curto (<1 ano) eram mais propensas a ter parto prematuro (OR= 3,01; IC95% 1,71–5,28) e morte neonatal (OR= 3,52; IC95% 1,24-10,02) em sua gravidez subsequente. Nenhuma associação significativa entre intervalo de gestação e descolamento prematuro da placenta recorrente ou pré-eclâmpsia foi detectada.

#### Comportamento materno:

Estudos demonstraram que mães que vivenciam altos níveis de estresse psicológico ou social apresentam risco aumentado de parto prematuro<sup>33</sup>. O mecanismo subjacente à associação entre estresse psicológico ou social e aumento do risco de nascimento prematuro é desconhecido. A depressão clínica durante a gravidez foi relatada em até 16% das mulheres, com até 35% apresentando alguns sintomas depressivos<sup>34</sup>. Ainda, a depressão está associada ao aumento do fumo e do uso de drogas e álcool; portanto, a relação entre depressão e nascimento prematuro pode ser mediada por esses comportamentos. No entanto, em alguns estudos ajustados para tabagismo e uso de drogas e álcool, a associação entre depressão e parto prematuro permaneceu<sup>4</sup>.

Um estudo de coorte de base populacional realizado no Reino Unido, analisou partos únicos espontâneos ocorridos de 1985 a 2010, para examinar as tendências de parto prematuro espontâneo e sua relação com o status socioeconômico materno e tabagismo. O desfecho

primário foi nascimento muito prematuro, que foi definido como <32 semanas de gestação e o grupo de comparação foi de partos ≥37 semanas de gestação. As principais exposições foram a classe social dos pais com base na ocupação, índice de privação de Carstairs (medida de status socioeconômico baseada em área, com dados do Censo) e tabagismo durante a gravidez. Houve um aumento da probabilidade de parto prematuro espontâneo naqueles com ocupações não qualificadas em comparação com ocupações profissionais (OR= 2,77; IC 95% 1,54-4,99), naqueles que viviam nas áreas mais carentes em comparação com aqueles nas áreas mais ricas (OR= 2,16; IC 95% 1,27–3,67) e em mulheres que fumavam em comparação com aquelas que não fumavam (OR= 1,74; IC 95% 1,36-2,21). O fator de risco mais forte foi o tabagismo materno, enquanto a privação socioeconômica mostrou uma forte associação em não fumantes<sup>35</sup>.

Um estudo de coorte, realizado na Austrália Ocidental, compreendeu 28.119 nascimentos únicos de bebês aborígenes, de 1998 a 2010. O estudo estimou resultados ruins aos nascimentos, como bebês que nasceram pequenos para a idade gestacional (PIG), nascimento prematuro e morte perinatal, que possam ser atribuíveis ao fumo, uso indevido de álcool e substâncias e agressão. As mães fumaram durante 47% das gestações e abuso de álcool foi registrado em 3% das gestações, uso indevido de drogas em 6% e agressão em 7%. Para 51% dos nascimentos, pelo menos um desses riscos estava presente. O tabagismo materno foi associado a mais do que o dobro das chances de bebês PIG, quando comparado a mães que não fumaram, 26% mais chances de nascimento prematuro e 49% mais chances de morte perinatal. O álcool foi associado a uma chance 118% maior de PIG e 83% à chance de óbito perinatal, mas a associação com parto prematuro, embora positiva, não foi estatisticamente significativa. Uso indevido de drogas e agressão foram fortemente associados com PIG e nascimento prematuro, mas não com morte perinatal<sup>36</sup>.

#### Infecções uterinas:

As infecções intrauterinas persistentes ou recorrentes provavelmente explicam muitos partos prematuros espontâneos repetitivos<sup>14</sup>. Estudos microbiológicos sugerem que a infecção intrauterina pode ser responsável por 25–40% dos partos prematuros<sup>10</sup>, pelo fato do organismo produzir prostaglandinas, substância inflamatória que sensibiliza o útero, deixando-o propício à contrações.

#### Comprimento cervical inferior a 25mm:

Muito se fala na literatura, que quanto menor o comprimento cervical ultrassonográfico, maior o risco de parto prematuro. O comprimento cervical medido por ultrassonografia é o preditor mais poderoso para nascimento prematuro na gravidez e é mais informativo do que uma história de nascimento prematuro anterior<sup>14</sup>. Muitos estudos relatam que o uso de progesterona em gestantes com comprimento cervical curto, reduz significativamente o parto prematuro<sup>14,22,31,37</sup>.

Um estudo de coorte, incluindo 409 mulheres, avaliou o efeito do tempo de exposição do caproato de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17P) intramuscular semanal no comprimento cervical em pacientes com parto prematuro espontâneo prévio<sup>38</sup>. As medições do comprimento cervical ocorreram entre a 16<sup>a</sup> e 22<sup>a</sup> semana de gestação e a exposição considerada, foi de pelo menos uma dose de progesterona antes da última medição. O desfecho primário foi o comprimento cervical mais curto. Os desfechos secundários incluíram idade gestacional no parto, taxa de colo uterino curto, cerclagem, admissão de trabalho de parto prematuro e ruptura prematura de membranas. As taxas de colo uterino curto e cerclagem foram semelhantes entre os grupos. O comprimento cervical mais curto foi significativamente menor no grupo progesterona. Em uma análise secundária, aquelas que receberam progesterona ( $n = 293$ ) versus aquelas que não receberam ( $n = 116$ ) tiveram maiores taxas de ruptura prematura de membranas, admissão de trabalho de parto prematuro e cerclagem. Depois de controlar as covariáveis, a idade gestacional no parto foi significativamente menor nas que receberam progesterona. Em pacientes de alto risco submetidos à triagem de comprimento cervical para cerclagem indicada por ultrassom, a progesterona sintética não evitou o encurtamento cervical no meio do trimestre ou prolongou a gestação.

### 2.2.3 – Uso da progesterona na prevenção do parto prematuro

A progesterona prepara o revestimento do útero (endométrio) para permitir a implantação do embrião inicial e estimula as glândulas no endométrio a secretar nutrientes para o embrião. Durante as primeiras 8 semanas de gravidez, a progesterona é produzida pelo corpo lúteo; entretanto, entre 8 e 12 semanas, a placenta assume a função de produtora de progesterona e mantém a gravidez depois disso<sup>6</sup>. Em função disso, a progesterona tem sido proposta para a prevenção do trabalho de parto prematuro<sup>21</sup>. Está descrito que este hormônio exerce um importante papel na prevenção do parto prematuro pela manutenção

da quiescência uterina na segunda metade da gestação, por meio de mecanismos como: diminuição dos receptores de estrogênio, receptores beta2 e receptores de ocitocina; diminuição do cálcio livre intracelular; inibição da resposta inflamatória e da apoptose na membrana amniótica ou pela inibição da maturação cervical precoce<sup>8</sup>.

Os estudos que avaliam o uso de progesterona em gestantes são, na sua grande maioria, ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, meta-análises e revisões bibliográficas.

Hassan e colaboradores<sup>14</sup> realizaram um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que envolveu 458 mulheres assintomáticas com gravidez única e colo uterino curto (10–20 mm) com 19 a 23 semanas de gestação. A administração de gel de progesterona vaginal a mulheres com colo uterino curto medido por ultrassonografia no meio do segundo trimestre está associada a uma redução de 45% na taxa de partos prematuros antes de 33 semanas de gestação e com melhora do resultado neonatal.

Senat e colaboradores<sup>37</sup> realizaram um estudo aberto, multicêntrico, controlado randomizado que incluiu mulheres com gravidez gemelar entre 24 (+0) e 31 (+6) semanas de gestação que eram assintomáticas e tinham um comprimento cervical de 25 mm ou menos. As mulheres foram randomizadas para receber (ou não) progesterona sintética intramuscular, repetido duas vezes por semana até 36 semanas ou parto prematuro. Em contraponto com a maioria dos estudos, os grupos que receberam as injeções de progesterona sintética e controle não diferiram significativamente para o tempo médio [intervalo interquartil] até o parto: 45 (26-62) e 51 (36-66) dias, respectivamente. No entanto, o tratamento com progesterona foi associado a um aumento significativo na taxa de partos prematuros antes de 32 semanas.

Um estudo de caso controle<sup>39</sup> comparou a eficácia do tratamento contemporâneo do trabalho de parto prematuro com uma coorte histórica. A população do estudo consistiu em 110 gestantes, 55 na coorte histórica e 55 na coorte de tratamento atual. No momento da admissão, a idade gestacional média em ambos os grupos era de 29,3 e 29,7 semanas. Na coorte de tratamento histórico e atual, a duração da hospitalização foi de 24,0 e 5,5 dias. Na coorte histórica, a idade gestacional média no parto foi de 35,6 semanas. Em 63,6% dos casos, o parto ocorreu antes de 37 semanas. No grupo de

tratamento atual, a idade gestacional média no parto foi de 37 semanas e 36,4% nasceram antes de 37 semanas.

Um estudo de coorte<sup>40</sup> incluiu 132 gestantes para examinar a relação entre a idade gestacional no início do uso de progesterona e o nascimento prematuro recorrente entre mulheres com parto prematuro espontâneo prévio. 52 (39,6%) tiveram parto prematuro recorrente <37 semanas na gravidez estudada. A progesterona foi iniciada em média  $17 \pm 2,5$  semanas. As características demográficas e basais foram semelhantes entre as mulheres com progesterona de início precoce (quartis 1 e 2) em comparação com aquelas de início tardio (quartis 3 e 4). Mulheres com início precoce apresentaram tendência a taxas mais baixas de parto prematuro recorrente <37 semanas em comparação com aquelas com início tardio (41,3% vs. 57,7%,  $P = 0,065$ ). A idade gestacional do parto foi inversamente proporcional à idade gestacional no início do tratamento (quartil 1, 37 semanas vs. quartil 2, 36 semanas vs. quartil 3, 36 semanas vs. quartil 4, 34 semanas,  $P = 0,007$ ). Em modelos de regressão, o início posterior da progesterona foi significativamente associado ao aumento da probabilidade de nascimento prematuro <37 semanas. Mulheres com iniciação precoce também tiveram taxas mais baixas de morbidade neonatal importante do que aquelas com iniciação posterior (1,5% vs. 14,3%,  $P = 0,005$ ).

Outro estudo de coorte<sup>41</sup> também determinou se a idade gestacional de início do uso de progesterona está associada ao risco de parto prematuro. 3374 gestantes participaram do estudo. Mulheres com início precoce de progesterona tinham menor probabilidade de parto prematuro do que aquelas com início tardio (RR= 0,88; IC95% 0,79-0,97;  $p = 0,02$ ). Pacientes menos aderentes que receberam <25% das doses recomendadas tiveram uma taxa de parto prematuro mais alta do que aqueles que receberam > 85% das doses recomendadas (RR= 1,5; IC95% 1,2-1,7;  $p < 0,01$ ).

Souka e colaboradores<sup>42</sup> realizaram um estudo transversal retrospectivo sobre gestações únicas desprovidas de fatores de risco para parto prematuro espontâneo, identificados no curso de programas de rastreamento universal por ultrassonografia vaginal em 20-24 semanas de gestação com comprimento cervical muito curto  $\leq 15$  mm. Totalizaram 233 gestantes, onde 88 tiveram cerclagem cervical realizada e as 145 restantes foram tratadas com progesterona vaginal. O comprimento cervical médio no diagnóstico foi significativamente menor no grupo de cerclagem (5mm) em comparação com o grupo

progesterona (12mm). Independentemente do tratamento, não houve diferença na taxa de parto prematuro espontâneo com <32 semanas de gestação em mulheres com comprimento cervical  $\geq 9$  mm na triagem (11% e 12% nos grupos de cerclagem e progesterona, respectivamente). Em contraste, no subgrupo com comprimento cervical  $\leq 8$  mm de cerclagem cervical resultou em taxas significativamente mais baixas de parto prematuro espontâneo em <32 semanas de gestação em comparação com o tratamento com progesterona (20% e 45%, respectivamente,  $P = 0,009$ ) e a idade gestacional mediana ao nascimento foi significativamente maior (37 semanas vs. 36 semanas, respectivamente,  $P = 0,013$ ).

Um estudo de coorte retrospectivo incluiu 410 mulheres com gravidez única que tinham um histórico de  $\geq 1$  parto prematuro espontâneo único. Os desfechos primários foram aconselhamento sobre terapia, recebimento e adesão à terapia com injeções de progesterona sintética. A idade materna média das 410 gestantes incluídas no estudo foi de 30,6 (5,6) anos. As que se autoidentificaram como pretas realizaram pré-natal financiado por seguro público e receberam atendimento pré-natal em uma clínica de obstetrícia de alto risco. A idade gestacional média em início do pré-natal foi de 14,9 (7,6) semanas e a idade gestacional média do primeiro parto prematuro anterior era 31,5 (4,9) semanas. A idade gestacional média no parto nesta coorte foi de 37,2 (3,4) semanas com 27,6% das gestantes obtendo um parto prematuro recorrente. Etnia hispânica, atraso no início do cuidado pré-natal e uma história de partos anteriores a termo foram associados a menores chances de aconselhamento sobre a progesterona. Cada semana de atraso no início do cuidado pré-natal, etnia hispânica e cada semana adicional de gestação do primeiro parto prematuro anterior diminuíram as chances de receber progesterona. A idade materna e partos anteriores a termo foram associados à adesão<sup>43</sup>.

Estudo de coorte retrospectivo<sup>44</sup> realizado em um centro médico terciário no Japão, incluiu 173 mulheres com parto prematuro espontâneo anterior entre 20 e 36 semanas de gestação e comprimento cervical  $> 25$  mm, entre 2008 e 2018. Os desfechos primários foram parto prematuro entre <37 e <34 semanas de gestação. Oitenta e quatro mulheres receberam injeções semanais de progesterona sintética, e 89 não. O tratamento reduziu significativamente o risco de parto prematuro espontâneo recorrente <37 semanas (OR= 0,156; IC95%: 0,049–0,497) e <34 semanas de gestação (OR= 0,156; IC95%: 0,049–

0,497). A idade gestacional média de parto também foi significativamente maior no grupo que usou progesterona sintética.

Em desacordo com os estudos anteriores, foi realizado um estudo de caso-controle com 21.853 gestantes. Neste estudo, 523 mulheres grávidas receberam tratamento com progesterona no segundo e terceiro meses de gravidez devido à ameaça de aborto, e foram comparados com os dados de outras 21.054 mulheres grávidas no Departamento de Obstetrícia do *West China Second University Hospital* por um período de 6 anos a partir de janeiro 2002 a outubro de 2008. Não houve diferença na média da idade gestacional ao parto e no peso ao nascer, além da taxa de prematuridade, complicações gestacionais e recém-nascidos de baixo peso. O nascimento prematuro ocorreu em 12,47% no grupo de gestantes tratadas, e em 10,73% no grupo controle<sup>45</sup>.

Um estudo de coorte histórica foi realizado entre 2010 e 2018<sup>46</sup> incluindo um total de 57 gestantes com gestações gemelares. As mulheres tratadas foram submetidas rotineiramente à cervical pessário mais progesterona após o diagnóstico de colo uterino curto da 18<sup>a</sup> à 27<sup>a</sup> semanas de gestação, e o desfecho primário analisado foi a taxa de parto prematuro antes de 34 semanas. Não houve diferenças estatísticas entre o grupo não tratado e o grupo tratado em relação ao parto prematuro <34 semanas (18,8% vs. 40,0% respectivamente;  $p = 0,07$ ) e ao peso médio ao nascer do gêmeo menor ( $2.037 \pm 425$  g vs.  $2.195 \pm 665$  g;  $p = 0,327$ ).

Outro estudo de coorte retrospectivo<sup>47</sup> incluiu 92 mulheres com gestação única, com história de parto prematuro espontâneo que iniciaram injeções semanais de progesterona entre 16 e 20 semanas de idade gestacional e tiveram parto entre os anos de 2014 e 2017. O desfecho primário de adesão e os desfechos secundários de idade gestacional no parto, peso ao nascer e desfechos neonatais foram analisados usando dados descritivos. A adesão ao tratamento ocorreu em 38 (41,3%) das mulheres incluídas no estudo. No início do estudo, havia uma diferença de idade entre os grupos de mulheres aderentes e não aderentes (aderentes: 30,8 anos; não aderentes: 27,4 anos;  $P = 0,002$ ). A taxa de nascimento prematuro espontâneo com menos de 37, 35 e 32 semanas não foi significativamente diferente naqueles que eram aderentes vs. não aderentes. Não houve diferenças na idade gestacional no momento do parto (aderente:  $36,8 \pm 2,6$  semanas; não aderente:  $36,5 \pm 3,8$

semanas;  $P = 0,66$ ). O tempo de internação na unidade de terapia intensiva neonatal foi de 15,5 dias no grupo aderente em comparação com 15 dias no grupo não aderente ( $P = 0,72$ ).

Uma coorte retrospectiva de mulheres com gestações únicas e história de parto prematuro espontâneo<sup>48</sup> acompanhou 861 gestantes com partos entre 2009 e 2019. 66,2% relataram identidade racial preta não hispânica, 237 (27,5%) viviam em códigos postais com uma alta taxa de mortalidade infantil ( $\geq 12,1$  / 1000 crianças), 287 (33,3%) tinham mais de 1 parto prematuro espontâneo anterior, 372 (43,2%) tiveram parto prematuro espontâneo anterior com  $\leq 32$  semanas de gestação e 242 (28,1%) eram fumantes. 152 gestações (17,6%) foram complicadas por parto prematuro espontâneo com  $< 35$  semanas de gestação. Fatores independentemente associados à duração da gravidez de até 35 semanas incluíram história obstétrica, identidade racial branca não hispânica, falta de cuidado pré-natal e sangramento vaginal. A idade gestacional no parto também foi independentemente associada a intervenções tipicamente empregadas para encurtamento e / ou dilatação cervical no meio do trimestre, incluindo cerclagem indicada por ultrassom e exame, colocação de pessário e administração de progesterona vaginal. O uso de progesterona não foi associado ao prolongamento da gravidez (RR= 0,83; IC95% 0,60-1,15).

Em um estudo transversal, realizado na Índia<sup>49</sup> com o objetivo de estimar a incidência de trabalho de parto prematuro entre mulheres grávidas que apresentavam história de parto pré-termo prévio e faziam uso de progesterona vaginal, o percentual de casos de parto prematuro observado na classe de menor nível econômico foi de 17%, seguido pela classe média, com 8%. O maior número de casos de parto prematuro foi observado entre o grupo de mulheres com idade entre 25-29 anos (10%), seguido por 8% de partos prematuros observados em mulheres com mais de 30 anos. Já a distribuição dos casos de partos prematuros, de acordo com a idade gestacional no momento do parto, foi 6% de partos prematuros com tempo igual ou inferior a 33 semanas e 20% de partos prematuros com idade gestacional entre 34 e 36 semanas.

Os resultados encontrados nesta revisão foram ainda divergentes.

Sobre a avaliação da associação entre grupos étnicos e nascimento prematuro, um estudo de coorte indica que mulheres da cor preta, possuem maior probabilidade de ter parto prematuro quando comparadas às mulheres não pretas.

Outro estudo de coorte relatou que mulheres tratadas com progesterona, com IMC mais alto, possuem menor risco de parto prematuro do que mulheres com IMC mais baixo.

Algumas características da história obstétrica prévia materna, como idade gestacional do parto prematuro espontâneo anterior, sangramento vaginal/descolamento na gravidez atual e história familiar de primeiro grau de parto prematuro foram associados à resposta para progesterona sintética, como demonstrado em um estudo de coorte.

Outro estudo de coorte relatou que mulheres com intervalo curto entre gestações possuem maior risco de parto prematuro do que mulheres com intervalo de 1 a 2 anos.

Em relação ao início de progesterona precoce, dois estudos de coorte relataram que quanto mais cedo o uso, melhor o resultado em relação as taxas de parto prematuro.

Sobre o uso de progesterona em pacientes com colo uterino curto, ainda existem controvérsias na literatura. Em um estudo transversal e em um ensaio clínico, o uso de progesterona reduziu significativamente o percentual de parto prematuro. Em contrapartida, outro ensaio clínico não identificou melhores resultados em partos >34 semanas e ainda encontrou maior risco de parto <32 semanas no grupo progesterona.

Outros estudos avaliaram a redução de partos prematuros com o uso da progesterona, em que dois estudos transversais, dois estudos de coorte e um caso controle relataram redução significativas de parto prematuro no grupo progesterona, enquanto outros quatro estudos de coorte não encontraram diferenças significativas entre grupos tratados e não tratados.

O Quadro 1, sintetiza as características e principais resultados dos artigos incluídos na revisão bibliográfica que embasou o referencial teórico apresentado. Na primeira linha do quadro consta um artigo nacional e na sequência seguem os artigos realizados em outros países. Os artigos estrangeiros estão apresentados em ordem cronológica dos mais antigos para os mais recentes.

**Quadro 1.** Estudos sobre uso de progesterona na gestação incluídos na revisão bibliográfica.

Autor(es), ano	País	Amostra	Delineamento	Principais resultados
Marcelo Santucci França <i>et al.</i> , 2020	Brasil	57 gestantes	Coorte	Não houve diferenças estatísticas entre o grupo não tratado e o grupo tratado com pessário e progesterona em relação ao parto prematuro <34 semanas (18,8% vs. 40,0%; respectivamente; $p = 0,07$ ). A regressão logística mostrou que um parto prematuro anterior (<37 semanas) apresentou um odds ratio (OR) de 15,951 (IC95%; 1,294-196,557; $p = 0,031^*$ ) para parto prematuro <34 semanas no grupo tratado com pessário e progesterona.
Meis <i>et al.</i> , 2003	USA	463 gestantes	Ensaio clínico	As injeções semanais de progesterona sintética resultaram em uma redução substancial na taxa de partos prematuros recorrentes entre as mulheres que estavam em risco particularmente alto de parto prematuro e reduziram a probabilidade de várias complicações em seus bebês.
Lijun Duan, Denglu Yan, Weiyue Zeng, Xiao Yang, Qiang Wei, 2010	China	21.853 gestantes	Caso-controle	O grupo caso foram gestantes que receberam progesterona no segundo e terceiro meses de gravidez devido à ameaça de aborto, e o grupo controle, composto por grávidas sem ameaça de aborto de que não fazem uso de progesterona. Não houve diferença na média da idade gestacional ao parto e no peso ao nascer, além da taxa de prematuridade, complicações gestacionais e recém-nascidos de baixo peso.
Hassan SS <i>et al.</i> , 2011	USA	458 gestantes	Ensaio clínico	A administração de gel de progesterona vaginal a mulheres com colo curto (10–20 mm) foi associada a redução substancial na taxa de partos prematuros <33 semanas (desfecho primário), <35 semanas e <28 semanas de gestação.
Julia Timofeev, Maisa Feghali, Annelee Boyle, Niki Istwan, Debbie Rhea, Rita W. Driggers, 2013	USA	6.253 gestantes	Coorte	Parto prematuro espontâneo recorrente <37 semanas em pacientes que receberam progesterona é mais comum em mulheres magras (IMC <18,5 kg / m <sup>2</sup> ) e menos comum em mulheres obesas (IMC ≥30 kg / m <sup>2</sup> ), sugerindo que a dosagem atual recomendada de progesterona sintética é adequado para mulheres com IMC mais alto.
Senat MV <i>et al.</i> , 2013	França	165 gestantes	Ensaio clínico	Os grupos com progesterona sintética e controle não diferiram significativamente para o tempo médio até o parto. No entanto, o tratamento com progesterona sintética foi associado a um aumento significativo na taxa de partos prematuros antes de 32 semanas.

Julia Timofeev, Jasbir Singh, Niki Istwan, Debbie Rhea, Rita W. Driggers, 2014	USA	7.108 gestantes	Coorte	Mulheres afro-americanas iniciaram as injeções de progesterona mais tarde (19,6 vs. 18,9 semanas, $p < 0,001$ ) e descontinuaram as injeções mais cedo (33,2 vs. 34,1 semanas, $p < 0,001$ ) do que as mulheres caucasianas. Nascimento prematuro recorrente espontâneo <34 semanas foi maior em afro-americanos do que em caucasianos que receberam progesterona (OR= 2,1; IC95% 1,7- 2,4). Após o ajuste para outros fatores significativos, a raça afro-americana manteve a associação mais forte com o nascimento prematuro espontâneo recorrente <34 semanas. Dentro de cada grupo racial, comprimento cervical curto <25 mm antes de 27 semanas de gestação teve o maior risco de parto prematuro espontâneo recorrente.
Ancel PY, Goffinet F, 2014	França	4.290 bebês	Coorte	Um total de 0,7% dos bebês nascidos antes de 24 semanas de gestação sobreviveu. 31,2% daqueles nascidos com 24 semanas, 59,1% com 25 semanas e 75,3% com 26 semanas. As taxas de sobrevivência foram de 93,6% de 27 a 31 semanas e 98,9% de 32 a 34 semanas. Os bebês que receberam alta hospitalar sem morbidade neonatal grave representaram 0% em 23 semanas, 11,6% em 24 semanas, 30,0% em 25 semanas, 47,5% em 26 semanas, 81,3% em 27 a 31 semanas e 96,8% em 32 a 34 semanas.
Tracy A. Manuck et al., 2015	USA	155 gestantes	Transversal	A idade gestacional do parto prematuro anterior (OR= 0,68; IC95% 0,56-0,82, $p < 0,001$ ), sangramento vaginal / descolamento na gravidez atual (OR= 0,24; IC95% 0,06-0,88, $p = 0,031$ ) e história familiar de primeiro grau de parto prematuro anterior (OR= 0,37; IC95% 0,15-0,88, $p = 0,024$ ) foram associados à resposta a progesterona sintética.
Amy L. Turitz; Jamie A. Bastek; Stephanie E. Purisch; Michal A. Elovitz; Lisa D. Levine, 2016	USA	218 gestantes	Transversal	As mulheres eram mais propensas a aceitar a progesterona se tivessem uma história de perda apenas no segundo trimestre (OR= 2,32; IC95% 1,17–4,58) ou recebessem recomendação para cerclagem devido ao comprimento cervical curto (OR= 4,12; IC95% 1,55–10,99). Mulheres com parto a termo anterior eram menos propensas a aceitar o uso de progesterona (OR= 0,48; IC95% 0,26-0,89), especialmente quando o nascimento a termo anterior foi subsequente, em vez de antes do nascimento prematuro (OR= 0,19; IC95% 0,08 –0,47). Raça, obesidade e status de seguro não impactaram o uso de progesterona.
Philipp Wagner, Jiri Sonek, Harald Abele, Loeffler Sarah, Markus Hoopmann, Sara Brucker, Qinging Wu,	Alemanha	110 gestantes	Caso-controle	Os dois grupos eram formados por gestantes únicas, internadas com diagnóstico de parto prematuro, entre 24 e 34 semanas. O grupo caso era composto por gestantes admitidas entre 2014

Karl Oliver Kagan, 2017				e 2015 e o controle com gestantes admitidas entre 2006 e 2007. Na coorte de tratamento histórico e atual, a duração da hospitalização foi de 24,0 e 5,5 dias. Na coorte histórica (controles), a idade gestacional média no parto foi de 35,6 semanas. Em 63,6% dos casos, o parto ocorreu antes de 37 semanas. No grupo de tratamento atual, a idade gestacional média no parto foi de 37 semanas e 36,4% foram entregues antes de 37 semanas.
Angela Ning; Catherine J. Vladutiu; Sarah K. Dotters-Katz; William H. Goodnight; Tracy A. Manuck; 2017	USA	132 gestantes	Coorte	Mulheres com início precoce de progesterona apresentaram tendência a taxas mais baixas de parto prematuro recorrente <37 semanas em comparação com aquelas com início tardio de progesterona (41,3% vs. 57,7%, $P = 0,065$ ).
Ebony B. Carter; Alison G. Cahill; Margaret A. Olsen; George A. Macones; Methodius G. Tuuli, Molly J. Stout, 2019	USA	3374 gestantes	Coorte	Mulheres com início precoce de progesterona tinham menor probabilidade de parto prematuro do que aquelas com início tardio (RR= 0,88; IC95% 0,79-0,97; $p = 0,02$ ). Pacientes menos aderentes que receberam <25% das doses recomendadas tiveram uma taxa de parto prematuro mais alta do que aqueles que receberam > 85% das doses recomendadas (RR= 1,5; IC95% 1,2-1,7; $p < 0,01$ ).
Rebecca L. Rohde, M. P. H. Luong, Eric Adjei Boakye & Jen Jen Chang, 2020	USA	2.069 gestantes	Coorte	Em comparação com mulheres com intervalo entre gestações de 1–2 anos, aquelas com intervalo curto (<1 ano) eram mais propensas a ter parto prematuro (OR= 3,01; IC95% 1,71–5,28) e morte neonatal (OR= 3,52; IC95% 1,24-10,02) em sua gravidez subsequente. Nenhuma associação significativa entre intervalo entre gestações e descolamento prematuro da placenta recorrente ou pré-eclâmpsia foi detectada.
Katherine Massa; Katherine Childress; Laura K. Vricella; Megan Sauer; Raina Armbruster; Tracy Tomlinson, 2020	USA	861 gestantes	Coorte	Nesse estudo, 287 gestantes (33,3%) tinham mais de 1 parto prematuro espontâneo anterior, 372 (43,2%) tiveram parto prematuro espontâneo anterior com $\leq 32$ semanas de gestação e 242 (28,1%) eram fumantes. 152 gestações (17,6%) foram complicadas por parto prematuro espontâneo com <35 semanas de gestação. Fatores independentemente associados à duração da gravidez de até 35 semanas incluíram história obstétrica, identidade racial branca não hispânica, falta de cuidado pré-natal e sangramento vaginal. O uso de progesterona sintética não foi associado ao prolongamento da gravidez (razão de risco ajustada= 0,83; IC 95%, 0,60-1,15).
Sahoo P, Kumar Patel N., Patel O., Panigrahi A., Biswal S., Rath B, 2020	Índia	100 gestantes	Transversal	No presente estudo, as mulheres que usaram progesterona vaginal reduziram significativamente a incidência de partos prematuros.

Alexandra M. Edwards; Sarah A. Lowry; Sam Mikovich; Alicia B. Forinash; Shilpa Babbar, 2020	USA	92 gestantes	Coorte	A adesão à progesterona sintética ocorreu em 38 das 92 (41,3%) mulheres incluídas no estudo. A taxa de nascimento prematuro espontâneo com menos de 37, 35 e 32 semanas não foi significativamente diferente naqueles que eram aderentes vs. não aderentes à progesterona sintética. Não houve diferenças na idade gestacional no momento do parto (aderente: $36,8 \pm 2,6$ semanas; não aderente: $36,5 \pm 3,8$ semanas; $P = 0,66$ ), peso ao nascer (aderente: 2776 g; não aderente: 2709 g; $P = 0,68$ ), ou morbidade neonatal (aderente: 18,4%; não aderente: 20,4%; $P = 0,86$ ) entre os grupos aderentes e não aderentes. O tempo de internação na unidade de terapia intensiva neonatal foi de 15,5 dias no grupo aderente em comparação com 15 dias no grupo não aderente ( $P = 0,72$ ).
Athena P. Souka,vMaria Papamihail,vAthanasios Pilalis, 2020	Grécia	233 gestantes	Transversal	Comprimento cervical médio no diagnóstico foi significativamente menor no grupo de cerclagem (5 mm) em comparação com o grupo de progesterona (12 mm). Independentemente do tratamento, não houve diferença na taxa de parto prematuro espontâneo com <32 semanas de gestação em mulheres com comprimento cervical $\geq 9$ mm na triagem (11% e 12% nos grupos de cerclagem e progesterona, respectivamente). Em contraste, no subgrupo com comprimento cervical $\leq 8$ mm de cerclagem cervical resultou em taxas significativamente mais baixas de parto prematuro espontâneo em <32 semanas de gestação em comparação com o tratamento com progesterona (20% e 45%, respectivamente, $P = 0,009$ ) e a idade gestacional mediana ao nascimento foi significativamente maior (37 semanas vs. 36 semanas, respectivamente, $P = 0,013$ ).
Anna E. DeNoble, Clara E. Wynn, Kristin E. Weaver, Sarah M. Wheeler, Geeta K. Swamy, 2020	USA	410 gestantes	Coorte	Etnia hispânica, atraso no início do cuidado pré-natal e uma história de partos anteriores a termo foram associados a menores chances de aconselhamento sobre a progesterona. Cada semana de atraso no início do cuidado pré-natal, etnia hispânica e cada semana adicional de gestação do primeiro parto prematuro anterior diminuíram as chances de receber progesterona. A idade materna e partos anteriores a termo foram associados à adesão.
S. Lindsay Wood, Bria N. Williams, Jeff M. Szychowski, John Owen, 2020	USA	409 gestantes	Coorte	As taxas de colo uterino curto e cerclagem foram semelhantes entre os grupos. Após o ajuste para covariáveis, o comprimento cervical mais curto foi significativamente menor no grupo progesterona. Em uma análise secundária, aqueles que receberam progesterona ( $n = 293$ ) versus aqueles que não receberam ( $n = 116$ ) tiveram maiores taxas de ruptura

				prematura de membranas, admissão de trabalho de parto prematuro e cerclagem. Depois de controlar as covariáveis, a idade gestacional no parto foi significativamente menor nas que receberam progesterona.
Toma Fukuda, Hyo Kyojuka, Tsuyoshi Murata, Shun Yasuda, Akiko Yamaguchi and Keiya Fujimori, 2021	Japão	173 gestantes	Coorte	O tratamento com progesterona sintética reduziu significativamente o risco de parto prematuro espontâneo recorrente <37 (OR= 0,156; IC95% 0,049–0,497) e <34 semanas de gestação (OR= 0,156; IC95% 0,049–0,497). A idade gestacional média de parto também foi significativamente maior no grupo progesterona ( $p = 0,005$ ).

### 3 - JUSTIFICATIVA

A prematuridade é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal e, apesar do progresso dos cuidados em obstetrícia, a incidência de parto prematuro continua em crescimento e está em torno de 12% no Brasil. A prematuridade espontânea, cuja etiologia pode ser multifatorial ou desconhecida, é responsável por cerca de 75% dos casos; já a prematuridade eletiva, em que a gestação é interrompida devido a intercorrências materno-fetais, corresponde a 25% dos casos<sup>50</sup>.

Sabe-se que a gravidez se mantém graças aos níveis de progesterona. Apesar de os estudos iniciais nas décadas de 1960 a 1980 demonstrarem resultados variáveis<sup>51</sup>, nos últimos anos, as evidências científicas têm demonstrado que o uso ante natal da progesterona sintética ou natural pode evitar o parto prematuro em gestantes com antecedente de parto prematuro espontâneo e na presença de comprimento cervical curto<sup>5,11,52</sup>.

Através dessas evidências científicas ao longo dos últimos anos, a progesterona tem sido recomendada para prevenção de parto prematuro por diretrizes nacionais e internacionais<sup>20,53</sup>, contempla a relação municipal de medicamentos essenciais (REMUME)<sup>54</sup> e tem sido dispensada pelas secretarias municipais de forma gratuita.

Considerando a relevância do conhecimento sobre as medidas preventivas para a não ocorrência de trabalho de parto prematuro, muitas dúvidas ainda permeiam o uso da progesterona e seus efeitos. Torna-se necessário entender os padrões e fatores associados ao uso da progesterona durante a gravidez, particularmente referente ao trimestre de uso e sua relação com histórico obstétrico prévio. A Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 (C2015), incluindo quase a totalidade dos nascimentos que ocorreram durante um ano em uma cidade de porte médio, fornecerá uma boa estimativa da prevalência de uso da progesterona na população de gestantes.

Pretende-se com esse estudo, descrever o uso de progesterona em gestantes da C2015, identificando o motivo de uso, as características associadas ao uso de progesterona, as indicações de uso que não foram cumpridas e as informações relacionadas a história obstétrica e socioeconômica dessas gestantes.

## 4 - OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral: Descrever o uso de progesterona em gestantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 2015.

### 4.2 Objetivos específicos

4.2.1. Estimar a prevalência do uso de progesterona entre as gestantes.

4.2.2. Descrever esta prevalência de acordo com características demográficas e socioeconômicas maternas: Idade, cor da pele, nível socioeconômico e escolaridade.

4.2.3. Estimar, dentre as gestantes que fizeram uso de progesterona, as prevalências de parto prematuro/a termo.

4.2.4. Relacionar o uso de progesterona com a história obstétrica prévia.

4.2.5. Identificar os motivos do uso de progesterona.

4.2.6. Relacionar o trimestre em que foi usada a progesterona com a semana gestacional que ocorreu o parto.

4.2.7. Identificar os locais onde foram realizadas as consultas pré-natais.

4.2.8. Estimar quantas gestantes possuíam indicação de uso de progesterona e não utilizaram.

## 5 - HIPÓTESES

5.1. A prevalência de uso de progesterona nas gestantes da coorte 2015 foi em torno de 12%.

5.2. A prevalência de uso de progesterona foi maior em: gestantes de 20-29 anos, de cor da pele preta<sup>24,25</sup>, com menor renda<sup>55</sup> e com menor escolaridade<sup>56</sup>.

5.3. Dentre as gestantes em uso de progesterona, em média, 40% terão tido parto prematuro<sup>5</sup>.

5.4. A maioria das gestantes que fizeram uso de progesterona foi por história de parto prematuro prévio<sup>11,12</sup>.

5.5. A maioria das gestantes que utilizaram progesterona no primeiro e segundo trimestre, terão conseguido levar a gestação até pelo menos a 28ª semana<sup>4</sup>.

5.6. A maioria das gestantes que usaram progesterona, terão feito seu pré-natal no SUS.

## 6 - MARCO TEÓRICO

Sabe-se que o nascimento prematuro é um grande problema de saúde pública em termos de mortalidade neonatal<sup>4</sup>, morbidade de longo prazo<sup>5</sup> e economia da saúde<sup>6</sup>. Recém-nascidos prematuros apresentam risco aumentado de complicações de curto prazo atribuídas à imaturidade de múltiplos sistemas orgânicos, bem como distúrbios do neurodesenvolvimento, como paralisia cerebral, deficiência intelectual e deficiência visual / auditiva<sup>57</sup>.

Com isso, várias estratégias terapêuticas para aumentar a taxa de nascidos à termo estão sendo avaliadas, entre elas, o uso da progesterona. A progesterona é essencial para alcançar e manter uma gravidez saudável. É secretada naturalmente pelo corpo lúteo durante a segunda metade do ciclo menstrual e pelo corpo lúteo e pela placenta durante o início da gravidez, preparando o endométrio para a implantação do embrião<sup>58</sup>. A importância fisiológica da progesterona no início da gravidez faz com que se torne cada vez mais importante estudar seu uso e os fatores que determinam a necessidade do seu uso terapêutico.

Com base na revisão de literatura, construiu-se um modelo teórico para estabelecer a possível relação e hierarquia entre características socioeconômicas e demográficas, história obstétrica prévia, problemas de saúde, hábitos maternos e fatores de risco envolvidos na gestação, com o uso de progesterona (Figura 2).

As características socioeconômicas e demográficas, presentes no primeiro nível hierárquico, são consideradas fatores de risco para o parto prematuro espontâneo. Quanto à idade, são consideradas de risco as gestantes muito jovens ou com idade mais avançada (menos de 20 anos e mais de 35 anos) e com idade paterna avançada (mais de 40 anos)<sup>59</sup>. As mães adolescentes apresentam um risco aumentado de resultados adversos da gravidez, incluindo um risco aumentado de parto mais cedo do que as mães com idade entre 20-39 anos<sup>60</sup>.

Características étnico-raciais têm sido relacionadas com diferentes riscos para a ocorrência da prematuridade. Os resultados de uma meta-análise indicam que mulheres pretas tiveram uma vez e meia mais chance de ter parto prematuro, quando comparadas com mulheres

não pretas<sup>25</sup>. A questão étnica aparece como fator de risco para parto prematuro em alguns estudos. Corroborando com esse assunto, no estudo de Meis e colaboradores<sup>52</sup>, mais da metade das mulheres participantes eram pretas. A redução da taxa de partos prematuros com progesterona sintética entre as pretas foi muito semelhante à das não pretas<sup>61</sup>.

O estudo de<sup>56</sup> indica que o baixo nível socioeconômico (NSE) e educacional das gestantes se mostram associados ao nascimento prematuro. Esse aumento de risco de prematuridade em famílias de menor NSE também foi observado em recente estudo paquistanês<sup>55</sup>.

No nível intermediário, deste modelo teórico, temos a história obstétrica prévia e problemas de saúde e hábitos maternos. Levando em consideração a história obstétrica prévia, o risco de recorrência de parto prematuro em mulheres com parto prematuro anterior varia de 15% a mais de 50%. Ainda em 1999, Mercer e colaboradores<sup>12</sup> realizaram um estudo com um total de 1.711 mulheres multíparas com gestações únicas. Essas foram avaliadas prospectivamente com 23 a 24 semanas de gestação. As incidências de parto prematuro espontâneo antes de 28, 30, 32, 35 e 37 semanas de gestação foram de 0,8%, 1,1%, 1,9%, 5,1% e 11,9%, respectivamente. Aquelas com parto prematuro espontâneo anterior apresentaram um aumento de 2,5 vezes no risco de parto prematuro espontâneo na gestação atual em relação àquelas sem parto prematuro espontâneo anterior (21,7% vs 8,8%;  $P \leq 0,001$ ).

Há um risco elevado de parto prematuro em gestações que surgem na proximidade temporal de um parto anterior. Um intervalo entre gestações de menos de 6 meses confere um risco duas vezes maior de parto prematuro<sup>62</sup>. O esgotamento materno pode ser outra causa, porque a gravidez consome os estoques maternos de vitaminas, minerais e aminoácidos essenciais. Um curto intervalo diminui a oportunidade de repor esses nutrientes. Assim, aumentar o espaçamento da gravidez por meio do uso de aconselhamento e fornecimento de anticoncepcionais, especialmente em mulheres com parto prematuro anterior, provavelmente reduz o risco de parto prematuro subsequente<sup>4</sup>.

Ainda sobre a importância da história obstétrica, a pré-eclâmpsia é um problema de saúde frequente que afeta até uma em cada 10 gestantes. As gestantes com pré-eclâmpsia têm aumento da pressão arterial, dores de cabeça, problemas de visão e inchaço (edema) nas mãos, pernas e nos pés. Sem tratamento, a pré-eclâmpsia grave pode levar a problemas de

saúde e até causar a morte da gestante e do bebê. O único tratamento definitivo para a pré-eclâmpsia é o parto. Por isso, é muito frequente que os médicos e as gestantes que sofrem de pré-eclâmpsia grave optem pelo parto a partir da 34<sup>a</sup> ou 37<sup>a</sup> semana de gestação<sup>63</sup>.

Dentre os problemas de saúde maternos, destacamos a importância dos problemas nutricionais prévios a gestação e a enorme possibilidade de um parto prematuro. Alguns fatores de risco para parto prematuro espontâneo incluem baixo peso antes da gravidez, bem como ganho de peso abaixo da média durante a gravidez. Por exemplo, um baixo IMC pré-gestacional está associado a um alto risco de parto prematuro espontâneo, enquanto a obesidade pode ser protetora para esse resultado<sup>64</sup>. Existem muitos mecanismos potenciais pelos quais o estado nutricional materno pode afetar o nascimento prematuro - por exemplo, o nascimento prematuro espontâneo pode ser causado pela magreza materna associada à diminuição do volume sanguíneo e redução do fluxo sanguíneo uterino. Mulheres obesas são mais propensas a ter bebês com anomalias congênitas, como defeitos do tubo neural, e esses bebês têm maior probabilidade de nascer prematuros<sup>56</sup>.

Distúrbios médicos maternos, como doenças da tireoide, asma, diabetes e hipertensão, estão associados a taxas aumentadas de partos prematuros, muitos dos quais são indicados por causa de complicações maternas<sup>65</sup>.

Segundo um estudo multicêntrico latino-americano, o *diabetes mellitus* gestacional (DMG) consiste no mais prevalente problema metabólico presente na gestação<sup>66</sup>. Ocorre em mulheres cuja função pancreática é insuficiente para superar a resistência à insulina devido à secreção de hormônios diabetogênicos pela placenta. No Brasil, estima-se que a prevalência de DMG varie de 2,4% a 7,2%<sup>67</sup>.

Foi constatado em alguns estudos que mães que vivenciam altos níveis de estresse psicológico ou social apresentam risco aumentado de parto prematuro, mesmo após o ajuste para os efeitos de fatores de risco sociodemográficos, médicos e comportamentais<sup>68</sup>. Além disso, a exposição a condições objetivamente estressantes, como instabilidade habitacional e severas dificuldades materiais, também tem sido associada ao nascimento prematuro. O mecanismo subjacente à associação entre estresse psicológico ou social e risco aumentado de parto prematuro é desconhecido. A depressão clínica durante a gravidez foi relatada em até 16% das mulheres, com até 35% apresentando alguns sintomas depressivos<sup>34</sup>.

A associação apresentada no estudo entre tabagismo e nascimento muito prematuro é consistente com pesquisas anteriores. Uma revisão sistemática examinando os determinantes sociais dos resultados do nascimento, incluindo nove estudos prospectivos, mostrou uma relação positiva entre nascimento prematuro e tabagismo<sup>69</sup>. Kyrklund-Blomberg e Cnattingius 1998, sugeriram que a plausibilidade biológica para o início prematuro do trabalho de parto resultando em parto prematuro é multifatorial e pode ser resultado de uma resposta inflamatória devido ao comprometimento da imunidade, que foi demonstrado estar associada a mães que fumam. Esse achado é importante porque identifica um fator de risco modificável que pode prevenir futuros nascimentos muito prematuros.

Existem mais de 3.000 produtos químicos na fumaça do cigarro e os efeitos biológicos da maioria são desconhecidos; entretanto, tanto a nicotina quanto o monóxido de carbono são vasoconstritores poderosos e estão associados a danos placentários e diminuição do fluxo sanguíneo útero-placentário. O tabagismo também está associado a uma resposta inflamatória sistêmica e pode aumentar o nascimento prematuro espontâneo por meio dessa via. Embora o consumo excessivo de álcool tenha sido associado ao nascimento prematuro, nem o uso leve nem moderado de álcool é geralmente considerado um fator de risco para o nascimento prematuro. O uso de cocaína e heroína foi associado ao nascimento prematuro em vários estudos<sup>65</sup>.

Finalmente, no nível mais proximal, encontram-se os fatores de risco relacionados ao uso de progesterona, presentes na gestação em questão.

As infecções intrauterinas são importantes fatores relacionados ao nascimento prematuro. Estudos microbiológicos sugerem que a infecção intrauterina pode ser responsável por 25–40% dos partos prematuros. A relação entre infecção e parto prematuro não é consistente ao longo da gestação. A infecção é rara em partos prematuros tardios (em 34 a 36 semanas), mas está presente na maioria dos casos em que o nascimento ocorre em menos de 30 semanas, conforme mostrado pelo exame histológico das membranas fetais no parto, estudos de líquido amniótico de mulheres em trabalho de parto com membranas intactas e estudos de membranas fetais de mulheres com membranas intactas que se submetem à cesariana<sup>10</sup>.

Mulheres assintomáticas com comprimento cervical de 15 mm ou menos apresentam risco muito maior de parto prematuro espontâneo<sup>11</sup>. Um colo uterino curto (<25mm) é um poderoso preditor de parto prematuro, mas a implementação de um programa de rastreamento de todas as gestantes requer a disponibilidade de uma intervenção clínica capaz de prevenir o parto prematuro e melhorar o resultado neonatal<sup>14</sup>. Existe uma forte correlação inversa entre o comprimento cervical residual medido por ultrassom transvaginal e o nascimento prematuro. Se o comprimento cervical for <percentil 10 para a idade gestacional no meio do segundo trimestre, a gravidez terá um risco seis vezes maior de parto antes de 35 semanas<sup>70</sup>.

O sangramento vaginal causado por descolamento prematuro da placenta ou placenta previa está associado a um risco muito alto de parto prematuro, mas o sangramento no primeiro e segundo trimestres que não está associado a descolamento prematuro da placenta ou placenta previa também está associado ao nascimento prematuro subsequente<sup>71</sup>.

Outro fator de risco importante é a distensão excessiva do útero na gravidez múltipla. Gestações múltiplas (gêmeos, trigêmeos, etc.) aumentam em quase 10 vezes o risco de parto prematuro em comparação com nascimentos únicos<sup>1</sup>.

Sendo assim, o aumento do número de partos prematuros e aumento nas possibilidades de detecções da necessidade de uma terapia preventiva, em tempo adequado, faz crescer a indicação e o consumo de progesterona entre as gestantes com risco aumentado de prematuridade.

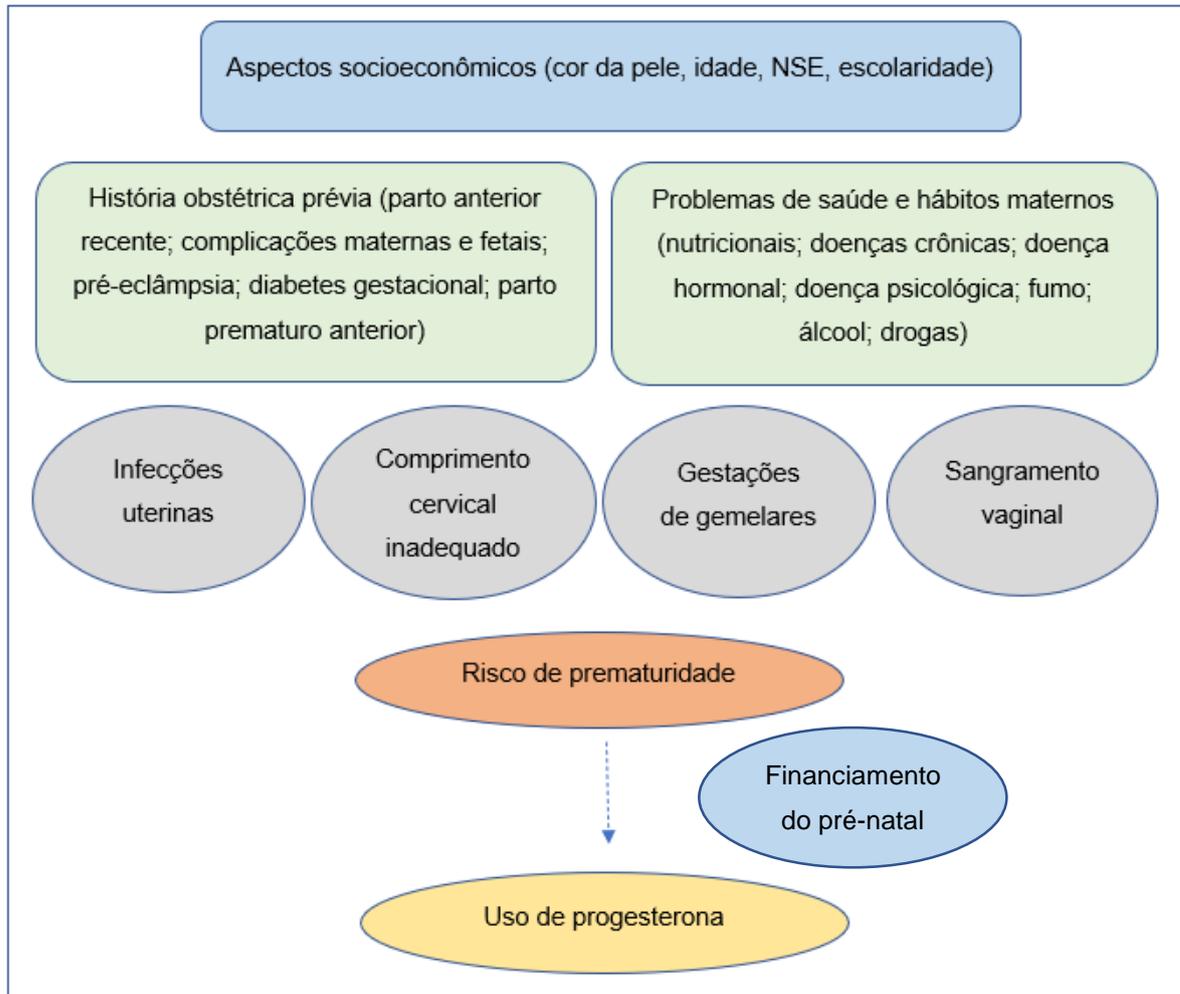


Figura 2 – Modelo teórico

## 7 - METODOLOGIA

### 7.1 Delineamento

O presente estudo faz parte da coorte de nascimentos de Pelotas do ano de 2015 e envolverá um estudo transversal, aninhado a essa coorte, utilizando os dados coletados durante o estudo perinatal.

O estudo transversal se faz pertinente neste estudo, pois os dados coletados permitem estimar prevalências necessárias para responder aos objetivos do estudo. Uma vez que os dados já foram coletados, não haverá custos para execução do projeto e o tempo será utilizado para a análise dos dados e redação de um artigo científico. A coorte de 2015<sup>72</sup> foi a quarta coorte de nascidos vivos da cidade de Pelotas, RS. Os anos de 1982, 1993 e 2004 são marcados pelo início das outras três coortes de nascimentos já existentes. Com um

intervalo temporal de 11 anos, em relação à coorte anterior, a coorte de 2015 possui como diferencial o acompanhamento desde o período pré-natal. Com intuito de avaliar com detalhes as condições pré-natais maternas, a coorte teve início durante a gestação, buscando uma melhor compreensão das relações entre exposições intrauterinas e do início da vida e a saúde materna e infantil.

## 7.2 População alvo

A população-alvo deste estudo inclui todas as mulheres residentes na zona urbana da cidade de Pelotas-RS com parto realizado no ano de 2015 nas maternidades da cidade.

## 7.3 Critérios de inclusão

Serão consideradas elegíveis todas as gestantes com parto realizado no ano de 2015 nas maternidades da cidade de Pelotas, RS, incluindo gestações múltiplas e gestantes com natimortos.

## 7.4 Critérios de exclusão

Serão excluídas do estudo as gestantes residentes em outros municípios ou que tiveram data de parto fora do período de interesse, que não possuem dados sobre o uso de progesterona, ou sobre a idade gestacional.

## 7.5 Definição operacional do desfecho

**Uso de progesterona:** uso de progesterona em qualquer dose e posologia independente do motivo e trimestre de uso, durante a gestação. Esse desfecho foi medido através da seguinte pergunta:

*A Sra. usou um dos seguintes remédios desde que ficou grávida: progesterona, evocanil®, duphaston® ou utrogestan®?*

### Quadro 2 - Caracterização do desfecho e variáveis relacionadas ao desfecho

Variável	Tipo de variável	Definição
Uso de progesterona	Categórica dicotômica	sim/não

Motivo do uso	Categórica nominal	Prevenir aborto; Já tive um bebê prematuro; Tive ameaça de parto prematuro; Outro
Trimestre de uso	Categórica ordinal	1º trimestre (até 13ª semana); 2º trimestre (entre a 14ª a 27ª semana); 3º trimestre (28ª semana em diante).
Indicação de uso cumprida	Categórica dicotômica	Sim/não

### 7.6 Definição operacional das variáveis independentes

O Quadro 3 traz a relação das variáveis independentes, bem como a forma de mensuração e o tipo de categorização proposta.

Quadro 3. Definição operacional das variáveis independentes

Variável	Tipo de variável	Definição
Idade	Numérica discreta	<20 anos; 20-30 anos; >30 anos.
Cor da pele	Categórica nominal	Branca; Preta; Amarela; Morena/parda; Indígena.
Escolaridade materna	Categórica ordinal	0-4; 5-8; 9-11; 12 anos ou mais
Nível socioeconômico*	Categórica ordinal	A; B; C; D/E
Idade gestacional no momento do parto, em semanas	Categórica ordinal	<28 semanas; 28 a 31 semanas; 32 a 36 semanas; >37 semanas.
Parto prematuro	Categórica dicotômica	Sim/não

Tipo de parto	Categórica dicotômica	Vaginal; Cesariana.
Parto prematuro anterior	Categórica dicotômica	Sim/não
Complicações materna durante a gestação	Categórica dicotômica	Sim/não
Parto anterior recente	Categórica dicotômica	Sim/não
Financiamento do pré-natal	Categórica ordinal	SUS; Convênio; Particular

\* Será operacionalizada de acordo com os dados por meio dos indicadores da ABEP (Associação Brasileira de Empresa e Pesquisa)

## 7.7 Amostra em estudo

Uma vez que os dados a serem utilizados neste projeto foram coletados previamente, a amostra em estudo já é conhecida e envolve todas as 4.305 mães das crianças da coorte 2015, incluindo aquelas que tiveram feto morto.

### 7.7.1 Margem de erro para estimativa de prevalência

Foram realizados cálculos de diferentes estimativas de prevalência e margens de erro aceitável, utilizando o OpenEpi versão 3, considerando um nível de confiança de 95% (Quadro 4). Considerando a amostra existente de 4.305 mães, independente da prevalência encontrada, a margem de erro será de, no máximo, 1pp.

Quadro 4. Cálculo de prevalência.

Margem de erro aceitável					
% estimada	1pp	2pp	3pp	4pp	5pp
<b>5%</b>	1806	455	203	114	73
<b>8%</b>	2781	704	314	177	114
<b>12%</b>	3962	1009	450	254	163
<b>16%</b>	5010	1281	572	323	207

### 7.7.2 Cálculos de poder estatístico para estudo das associações

Considerando uma estimativa de prevalência de uso de progesterona na amostra de 12% e um nível de significância de 5%, o estudo terá poder superior a 80% para medir RR iguais ou superiores a 1,4, quando a frequência da exposição no grupo exposto for superior a 20% (RR igual ou superior a 1,4) ou 18% (RR igual ou superior a 1,7%). Cálculos mais precisos, considerando as variáveis a serem analisadas serão realizados a posteriori.

### 7.8 Instrumento de pesquisa

Todas as informações necessárias para este projeto foram coletadas por meio de questionário padronizado, da coorte de 2015, com questões pré-codificadas aplicadas na entrevista do acompanhamento perinatal, disponível em <http://www.epidemioufpel.org.br/uploads/downloads/Perinatal.pdf>. Foram utilizadas versões em papel e versões digitais do questionário aplicado em tabletes.

### 7.9 Análise de dados

A análise dos dados será realizada no programa estatístico STATA após conferência da consistência dos dados. Para caracterização da amostra será feita uma análise descritiva do desfecho e variáveis independentes, apresentando cálculos de prevalências e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Considerando o caráter descritivo dos objetivos do estudo, serão realizadas análises bivariadas para o estudo de associações entre o desfecho com as variáveis independentes e uso do teste de qui-quadrado ou tendência linear no caso das variáveis ordinais. Será adotado o nível de significância estatística de 5%.

## 8 - ASPECTOS ÉTICOS

O projeto da C2015 foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas. Em todos os acompanhamentos coletou-se a assinatura da mãe ou responsável legal, concordando em participar da pesquisa, a partir de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(SUPPL. 1):1-14. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2
2. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:40-49. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003
3. Nardi ACF, Malta DC, Souza M de FM de, et al. *Saúde Brasil 2014: Uma Análise Da Situação de Saúde e Das Causas Externas*. Vol 24.; 2015. doi:10.5123/s1679-49742015000400024
4. Denney JM, Culhane JF, Goldenberg RL. Prevention of preterm birth. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008;4(6):625-638. doi:10.2217/17455057.4.6.625
5. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):423-429. doi:10.1007/s00404-009-1351-2
6. FG C. *Reproductive Success and Failure*. 21st ed. Williams Obstetrics; 2001.
7. Bittar RE, Fonseca EB da, Zugaib M. Prediction and prevention of preterm delivery in twins. *Femina*. 2010;38:10. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71504546%0Ahttp://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.924236%0Ahttps://resolver.library.uq.edu.au/?sid=EMBASE&issn=14767058&id=doi:10.3109%2F14767058.2014.924236&atitle=Prediction+and+>
8. Amorim AM de A, Silva LR da, Rosado LEP. Eficácia da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro gemelar: revisão sistemática. *Femina*. Published online 2015.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9606):75-84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4
10. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Project: Placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):792-796. doi:10.1016/j.ajog.2006.05.050
11. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007;357(5):462-469. doi:10.1056/NEJMoa067815
12. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1216-1221. doi:10.1016/s0002-9378(99)70111-0
13. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MHB, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(5):562-567. doi:10.1002/uog.3989
14. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(1):18-31. doi:10.1002/uog.9017
15. MS/SVS/DASIS. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. DATASUS.

- Published 2019. [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def %3E](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def%3E).
16. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief*. 2009;(21):1-8.
  17. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(1):CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub2
  18. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
  19. Yoshizaki CT, Bittar RE, Francisco RPV, Zugaib M. Progesterona para prevenção do parto prematuro. *Femina*. Published online 2012.
  20. Brasil. Ministério da Saúde (MS). MANUAL DE GESTAÇÃO DE ALTO RISCO. *Secr Atenção Primária à Saúde Dep Ações Programáticas*. Published online 2022.
  21. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7). doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3
  22. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69(xxxx):40-49. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003
  23. Ancel PY, Goffinet F, Lebeaux C, et al. EPIPAGE 2: A preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):1-8. doi:10.1186/1471-2431-14-97
  24. Schaaf JM, Liem SMS, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2013;30(6):433-450. doi:10.1055/s-0032-1326988
  25. Oliveira KA de, Araújo EM de, Oliveira KA de, Casotti CA, Silva CAL da, Santos DB dos. Associação entre raça/cor da pele e parto prematuro: revisão sistemática com meta-análise. *Rev Saude Publica*. 2018;52:26. doi:10.11606/s1518-8787.2018052000406
  26. Timofeev J, Singh J, Istwan N, Rhea D, Driggers RW. Spontaneous preterm birth in African-American and Caucasian women receiving 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate. *Am J Perinatol*. 2014;31(1):55-60. doi:10.1055/s-0033-1334452
  27. Timofeev J, Feghali M, Boyle A, Istwan N, Rhea D, Driggers RW. Rates of recurrent preterm birth by maternal body habitus in women receiving 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2013;26(9):881-884. doi:10.3109/14767058.2013.765847
  28. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: A meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13(SUPPL.3). doi:10.1186/1471-2458-13-S3-S2
  29. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(9):826-833. doi:10.1136/jech-2014-205387
  30. Manuck TA, Esplin MS, Biggio J, et al. Predictors of response to 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):376.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.010
  31. Turitz AL, Bastek JA, Purisch SE, Elovitz MA, Levine LD. Patient characteristics associated with 17-alpha hydroxyprogesterone caproate use among a high-risk cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(4):536.e1-536.e5. doi:10.1016/j.ajog.2015.10.148
  32. Rohde RL, Luong L, Adjei Boakye E, Chang JJ. Effect of interpregnancy interval after a first pregnancy complicated by placental abruption, on adverse maternal and fetal outcomes in a second pregnancy. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2020;33(22):3809-3815.

- doi:10.1080/14767058.2019.1586878
33. Villar J, Farnot U, Barros F, Victora C, Langer A, Belizan JM. A randomized trial of psychosocial support during high-risk pregnancies. The Latin American Network for Perinatal and Reproductive Research. *N Engl J Med.* 1992;327(18):1266-1271. doi:10.1056/NEJM199210293271803
  34. Haas DM. Preterm birth. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011.
  35. McCall SJ, Green DR, Macfarlane GJ, Bhattacharya S. Spontaneous very preterm birth in relation to social class, and smoking: A temporal-spatial analysis of routinely collected data in Aberdeen, Scotland (1985–2010). *J Public Heal (United Kingdom).* 2020;42(3):534-541. doi:10.1093/pubmed/fdz042
  36. Gibberd AJ, Simpson JM, Jones J, Williams R, Stanley F, Eades SJ. A large proportion of poor birth outcomes among Aboriginal Western Australians are attributable to smoking, alcohol and substance misuse, and assault. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1-10. doi:10.1186/s12884-019-2252-4
  37. Senat M-V, 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. doi:10.1016/j.ajog.2013.01.032
  38. Wood SL, Williams BN, Szychowski JM, Owen J. The Effect of Intramuscular 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone in Women Screened for Shortened Cervical Length. *Am J Perinatol.* 2020;37(7):659-665. doi:10.1055/s-0039-3400448
  39. Wagner P, Sonek J, Abele H, et al. Effectiveness of the contemporary treatment of preterm labor: a comparison with a historical cohort. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(1):27-34. doi:10.1007/s00404-017-4389-6
  40. Ning A, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, Goodnight WH, Manuck TA. Gestational age at initiation of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate and recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):371.e1-371.e7. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.022
  41. Carter EB, Cahill AG, Olsen MA, Macones GA, Tuuli MG, Stout MJ. Practical considerations with 17-Hydroxyprogesterone caproate for preterm birth prevention: does timing of initiation and compliance matter? *J Perinatol.* 2019;39(9):1182-1189. doi:10.1038/s41372-019-0401-2
  42. Souka AP, Papamihail M, Pilalis A. Very short cervix in low-risk asymptomatic singleton pregnancies: Outcome according to treatment and cervical length at diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(11):1469-1475. doi:10.1111/aogs.13881
  43. DeNoble AE, Wynn CE, Weaver KE, Wheeler SM, Swamy GK. Factors Associated with Utilization of 17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth. *Am J Perinatol.* 2020;37(3):264-270. doi:10.1055/s-0039-1678532
  44. Fukuda T, Kyojuka H, Murata T, Yasuda S, Yamaguchi A. Preventing recurrent preterm birth with 125 mg of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. Published online 2021:1-8. doi:10.1111/jog.14903
  45. Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes. *Early Hum Dev.* 2010;86(1):41-43. doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.12.007
  46. França MS, Hatanaka AR. Cervical Pessary Plus Progesterone for Twin Pregnancy with Short Cervix Compared to Unselected and Non-Treated Twin Pregnancy: A Historical Equivalence Cohort Study ( EPM Twin Pessary Study ) Pessário cervical associado a progesterona em gestações gemela. Published online 2020.
  47. Edwards A, Lowry SA, Bcacc P, et al. Adherence rates and outcomes for 17-hydroxyprogesterone caproate use in women with a previous history of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100166. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100166

48. Massa K, Childress K, Vricella LK, et al. Pregnancy duration with use of 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate in a retrospective cohort at high risk of recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(4):100219. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100219
49. Sahoo DP, Patel DNK, Patel DO, Panigrahi DA., Biswal DSB, Rath DB. Vaginal progesterone in prevention of preterm labour. *Int J Med Res Rev*. 2020;8(6):449-454. doi:10.17511/ijmrr.2020.i06.13
50. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, 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):419-424. doi:10.1067/mob.2003.41
51. da Fonseca EB, Bittar RE, Damião R, Zugaib M. Prematurity prevention: the role of progesterone. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(2):142-147. doi:10.1097/GCO.0b013e3283294770
52. Meis PJ, Aleman A. Progesterone treatment to prevent preterm birth. *Drugs*. 2004;64(21):2463-2474. doi:10.2165/00003495-200464210-00007
53. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. In: *Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth*. *Obstet Gynecol*; 2003:1115-1116. doi:10.1016/j.obstetgynecol.2003.09.032
54. Pelotas P de. Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME). Published online 2017.
55. Hanif A, Ashraf T, Pervaiz MK, Guler N. Prevalence and risk factors of preterm birth in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(4):577-582. doi:10.5455/JPMA.295022
56. Thompson JMD, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(3):182-187. doi:10.1111/j.1365-3016.2006.00711.x
57. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9814):445-452. doi:10.1016/S0140-6736(11)61577-8
58. Malassiné A, Frendo JL, Evain-Brion D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. *Hum Reprod Update*. 2003;9(6):531-539. doi:10.1093/humupd/dmg043
59. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002. doi:10.1371/journal.pone.0191002
60. Shrim A, Ates S, Mallozzi A, et al. Is young maternal age really a risk factor for adverse pregnancy outcome in a canadian tertiary referral hospital? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(4):218-222. doi:10.1016/j.jpag.2011.02.008
61. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2379-2385. doi:10.1056/NEJMoa035140
62. Smith GCS, Pell JP, Dobbie R. Neonatal Death : Retrospective Cohort Study. *Bmj*. 2003;327:1-6.
63. Amorim MM, Souza ASR, Katz L. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for severe pre-eclampsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;10(10):CD009430. doi:10.1002/14651858.CD009430.pub2
64. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction study: Association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):882-886. doi:10.1016/j.ajog.2004.09.021
65. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1 Epidemiology and

causes of preterm birth. *www.thelancet.com*. 2008;371:75. Accessed August 15, 2021. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)

66. Grandi C, Tapia JL, Cardoso VC. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of very low birth weight infants: a multicenter Latin America study. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(3):234-241. doi:10.1016/j.jpmed.2014.08.007
67. Amanda L, Augusto R, Oliveira DS De, Martins L, Mariana R, Silva C. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus & , &&. *J Pediatr (Versão em Port)*. 2017;93(1):87-93. doi:10.1016/j.jpmedp.2016.07.004
68. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1317-1324. doi:10.1016/s0002-9378(96)70048-0
69. Kim H, Kim K-N, Hwang J-Y, et al. Relation between serum folate status and blood mercury concentrations in pregnant women. *Nutrition*. 2013;29(3):514-518. doi:10.1016/j.nut.2012.08.012
70. Blondel B. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1996;44(3):292-294. doi:10.1097/00006254-199608000-00004
71. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FGC, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2006;94(1):5-11. doi:10.1016/j.ijgo.2006.03.022
72. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, et al. Cohort profile: The 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(4):1048-1048H. doi:10.1093/ije/dyx219

## 2. Relatório de trabalho de campo

O Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas, foi pioneiro em adotar, para as suas turmas de mestrado, um método de pesquisa intitulado “Consórcio”, que consiste em um trabalho de campo que é realizado em conjunto com vários mestrandos. Os alunos elegem seus temas de estudo, preparam seus projetos de pesquisa, e, de forma conjunta, elaboram um questionário com questões gerais e específicas de seus temas. Este questionário é aplicado em um estudo transversal de base populacional, na população escolhida pelo grupo.

Em decorrência da pandemia de Covid-19 e das restrições sanitárias impostas em função desta, não houve consórcio de pesquisa para a turma de mestrado do ano de 2021.

Para garantir o contato e prática com as atividades de elaboração de uma pesquisa até a sua execução em campo, foi realizada uma simulação de consórcio de pesquisa nas disciplinas de Prática de Pesquisa. As atividades consistiram em elaboração de projeto de pesquisa individual e do consórcio, elaboração do instrumento final de coleta de dados, cálculo de amostra, processo de amostragem (sorteio dos setores censitários), bateção/mapeamento dos setores censitários, inserção do questionário final no sistema de coleta digital, testagem do questionário final, aplicação do questionário em uma pequena amostra por conveniência e apresentação dos resultados gerais e individuais de cada mestrando.

### 3. Alterações no projeto de pesquisa

Após o processo de qualificação do projeto, revisões e modificações foram realizadas no projeto. As principais alterações ocorreram na escrita do texto, na inclusão de algumas variáveis independentes, nos objetivos e nas hipóteses.

As modificações realizadas em texto, foram referentes a nomenclaturas raciais, algumas sugestões de bibliografias, bem como protocolos e *guidelines* sobre o uso de progesterona.

As variáveis independentes que a banca examinadora sugeriu incluir, foram referentes ao comportamento materno, como consumo de álcool e fumo durante a gestação.

Em relação aos objetivos, inicialmente nosso objetivo principal seria apenas a descrição das características maternas das gestantes que utilizaram progesterona na Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015, mas, após sugestão da banca examinadora, resolvemos incluir outro objetivo no estudo, pensando em responder à pergunta: Quantas mulheres teriam que ter usado progesterona e não usaram? Com essa ideia, incluímos um objetivo secundário, que foi de estimar, entre as gestantes com indicação de uso, se usaram progesterona e se o parto foi prematuro, de acordo com o tipo de financiamento do pré-natal.

#### 4. Comunicado à imprensa

## **Tratamento hormonal para prevenir parto prematuro alcança 1 em cada 4 gestantes em risco**

*Estudo da UFPel mostra que uso de progesterona cobriu menos de 25% dos casos com indicação de uso do recurso para evitar nascimentos prematuros entre as gestantes da Coorte de Nascimentos de 2015 em Pelotas.*

O tratamento hormonal para prevenir o parto prematuro é utilizado em menos de 25% das gestantes em risco, de acordo com um estudo realizado pela Universidade Federal de Pelotas. A pesquisa revelou que o número de gestantes que atendem aos critérios para o uso de progesterona como tratamento preventivo é quatro vezes maior do que o daquelas que realmente fazem o tratamento.

O uso da progesterona faz parte dos protocolos e diretrizes nacionais para prevenção da prematuridade, um dos principais problemas de saúde pública no Brasil. O nascimento precoce (antes das 37 semanas de gestação), quando os órgãos do feto ainda não estão completamente formados, aumenta os riscos de internação em UTI, infecções e outras complicações de saúde do recém-nascido, e mesmo de mortalidade neonatal.

“A progesterona reduz as contrações uterinas e tem papel importante na manutenção da gravidez e, por este motivo, vem sendo utilizada na prevenção do parto prematuro”, explica a farmacêutica Camila Corrêa Colvara, autora da pesquisa desenvolvida em trabalho de dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFPel, sob orientação da docente Andréa H. Dâmaso e coorientação dos doutores Marysabel Silveira e Otávio Leão.

A pesquisa acompanhou 4,2 mil mulheres que deram à luz no ano de 2105 na cidade de Pelotas, entrevistando as participantes duas vezes durante o pré-natal e uma terceira vez nas primeiras horas após o parto no hospital. Informações sobre uso da progesterona foram obtidas através dos relatos maternos e da coleta de dados nas carteirinhas de

acompanhamento das gestantes. Para avaliar a indicação de uso de progesterona, os pesquisadores utilizaram critérios do Ministério da Saúde e do *American College of Obstetricians and Gynecologists*, considerando como casos de indicação de uso aqueles que apresentavam pelo menos um dos motivos de indicação: parto prematuro prévio, gestação múltipla e ameaça de aborto.

Os resultados mostram que 14% das gestantes usaram progesterona durante a gravidez. O uso foi mais frequente entre mulheres brancas, mais escolarizadas, de maior renda, tendo sido observado aumento de uso conforme o aumento de idade das mulheres. Do total de participantes, 1.262 gestantes atenderam aos critérios de uso da progesterona, mas apenas 23,5% delas utilizaram o tratamento. Os dados evidenciam o impacto de desigualdades socioeconômicas no uso do hormônio, embora o tratamento seja disponibilizado gratuitamente pela rede pública de saúde. Do total de gestantes com indicação de uso, o número de mulheres que realmente usaram o tratamento foi o dobro na rede privada em comparação com o número de usuárias da rede pública (34,3% versus 17,9%). Ainda em relação ao grupo de mulheres com indicação de uso, 1 em cada 5 tiveram parto prematuro e não usaram progesterona - 82,4% das quais foram atendidas no setor público, enquanto no setor privado essa proporção foi de 47,8%.

O estudo fornece informações sobre o padrão de uso em relação à história obstétrica das mulheres. O uso de progesterona foi mais frequente entre as gestantes com intervalo entre gestações inferior a dois anos (18,7%), gestantes acima do peso antes da gestação, (16,2%), aquelas que tiveram parto cesariana (16,6%), parto de gêmeos (40,4%), que tiveram parto prematuro (20,8%), ameaça de aborto (44,4%) e ameaça de parto prematuro (27,9%).

“Existem poucos estudos sobre o uso da progesterona na prevenção da prematuridade no Brasil. Precisamos entender as barreiras ao uso do tratamento adequado.

Tudo indica que que essas barreiras não são isoladas, mas convergem para que mulheres que deveriam fazer uso do tratamento acabem por não o obter. São necessários ainda mais estudos que indiquem as razões para isso, que podem variar desde motivos financeiros à falta de recomendação médica e não-adesão da paciente ao tratamento”, conclui a autora.

## 5. Artigo original

Este artigo será submetido para a Revista Cadernos de Saúde Pública. As normas de publicação deste periódico podem ser encontradas na seção “Anexos” deste volume.

## RESUMO

Este estudo descreve as gestantes que fizeram uso de progesterona para prevenção do parto pré-termo, de acordo com características demográficas, socioeconômicas, comportamentais e sua história obstétrica. Trata-se de um estudo transversal, incluindo 4.270 gestantes da Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015. Foram realizadas análises descritivas da amostra e do uso de progesterona em relação às variáveis independentes e em relação à indicação do uso de progesterona, estratificadas por tipo de financiamento do pré-natal e prematuridade. A prevalência do uso de progesterona foi de 14,4% (IC95% 13,4 – 15,5). O uso de progesterona foi mais prevalente em mulheres brancas, com mais idade, maior escolaridade e renda; em gestantes com aborto prévio, intervalo entre gestações inferior a dois anos, IMC pré-gestacional de sobrepeso, com parto cesáreo, parto múltiplo, parto prematuro, com ameaça de aborto e ameaça de parto prematuro. Entre as gestantes com indicação de uso de progesterona (29,8%), a prevalência de uso foi o dobro entre as gestantes com atendimento privado comparadas às de atendimento público (34,3% vs. 17,9%), e houve mais parto prematuro nas gestantes que não usaram progesterona no setor público. Os resultados do presente estudo contribuem para compreender os grupos de gestantes com menor prevalência de uso, facilitando a adoção de intervenções relacionadas ao parto prematuro. Além disso, os dados de indicação de uso sugerem que, mesmo aquelas que precisariam não estão utilizando a progesterona, o que indica uma dificuldade de acesso ou encaminhamento para utilização.

**Palavras-chave:** farmacoepidemiologia, progesterona, prematuridade

## ABSTRACT

This study describes pregnant women who used progesterone to prevent preterm delivery, according to demographic, socioeconomic, behavioral characteristics, and their obstetric history. This is a cross-sectional study, including 4,270 pregnant women from the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort. Descriptive analyzes of the sample and the use of progesterone was carried out according to independent variables and according to indication of the use of progesterone, stratified by type of prenatal financing and prematurity. The prevalence of progesterone use was 14.4% (95%CI 13.4 – 15.5). The use of progesterone was more prevalent in white women, older, with higher education and income; in pregnant women with previous miscarriages, interval between pregnancies of less than two years, pre-pregnancy BMI classified as overweight, with cesarean section, with multiple deliveries, with premature delivery, with threatened abortion and threat of premature delivery. Among pregnant women with an indication of progesterone use (29.8%), the prevalence of use was twice as high among pregnant women in the private sector compared to those in the public sector (34.3% vs. 17.9%), and there was more premature birth in pregnant women who did not use progesterone in the public sector. The results of the present study tried to understand the groups of pregnant women with lower prevalence of use, facilitating the adoption of complications related to premature birth. In addition, data on indication of use suggest that even those who would need to are not using progesterone, which indicates difficulty in accessing or referring to use.

**Palavras-chave:** pharmacoepidemiology, progesterone, prematurity

## INTRODUÇÃO

A prematuridade é um grande problema de saúde pública em termos de mortalidade neonatal<sup>1</sup>, morbidade de longo prazo<sup>2</sup> e economia da saúde<sup>3</sup>. O nascimento prematuro é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o parto antes de 37 semanas completas de gestação<sup>4</sup>. No Brasil, cerca de 340 mil bebês nascem prematuros todo ano, o equivalente a 931 por dia ou seis prematuros a cada 10 minutos<sup>5</sup>. Dados dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde (SUS) informam que, em 2019, 11% dos nascidos vivos no Brasil foram prematuros; em 2020, 11,3%; e, em 2021, 12,2%<sup>6</sup>.

Nos últimos anos tem sido enfatizada a prevenção secundária baseada na identificação de gestantes dos grupos de maior risco para o parto prematuro como, por exemplo, gestantes com baixo peso pré-gestacional, com história de parto prematuro anterior, gestação gemelar, comprimento cervical inferior a 25mm, infecções uterinas e sangramentos vaginais no segundo e terceiro trimestres<sup>7,8</sup>. Têm-se utilizado pelo menos três estratégias para prevenção do parto prematuro: cerclagem (um ponto circunferencial inserido cirurgicamente no colo do útero)<sup>3</sup>, pessário vaginal (dispositivo removível utilizado para dar suporte às paredes da vagina ou ao útero)<sup>9</sup> e progesterona sintética<sup>10</sup>.

A progesterona é um hormônio esteroide essencial para a regulação da função reprodutiva<sup>11</sup> que reduz as contrações uterinas e tem papel importante na manutenção da gravidez e, por este motivo, vem sendo utilizada na prevenção do parto prematuro<sup>10</sup>. Apesar da eficácia da progesterona ser questionada por alguns estudos<sup>12-19</sup>, diversos outros encontraram resultados satisfatórios<sup>1,2,20,21</sup>. Atualmente, a progesterona faz parte dos protocolos e diretrizes nacionais para prevenção da prematuridade no Brasil. De acordo com o Manual Técnico de Gestação de Alto Risco elaborado pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS), gestantes classificadas como tendo alto risco para parto prematuro, de acordo com história obstétrica prévia e atual, são elegíveis para o tratamento com progesterona<sup>5</sup>.

Vários estudos vêm demonstrando que a administração profilática de progesterona em mulheres que apresentam comprimento cervical curto e parto prematuro prévio reduz a incidência de parto prematuro<sup>9,11,12</sup>. Ainda, esse uso está associado à redução do risco de morbidade neonatal, menor frequência de nascimento prematuro precoce e menor admissão e/ou menor tempo de internação na UTI neonatal<sup>1</sup>.

Considerando a relevância do conhecimento sobre as medidas preventivas para a não ocorrência de trabalho de parto prematuro, questionamentos ainda permeiam o uso da progesterona, sejam no contexto de eficácia, segurança ou adesão do tratamento<sup>12-19</sup>. Nesse sentido, torna-se necessário entender os padrões relacionados ao uso da progesterona durante a gestação, incluindo o histórico obstétrico, em populações representativas e heterogêneas, estimando assim, as características das gestantes que utilizam ou não a progesterona.

O presente estudo tem como objetivos principais: 1) estimar a prevalência do uso de progesterona nas gestantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 e 2) descrever o uso de progesterona de acordo com as características da amostra, trimestres de uso e motivos para utilização. O objetivo secundário do estudo é estimar, entre as gestantes com indicação do uso, as prevalências de prematuridade e de uso de progesterona, de acordo com o tipo de financiamento do pré-natal.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com mães de crianças elegíveis para a Coorte de Nascimentos de Pelotas 2015<sup>25, 26</sup>. O número total de crianças elegíveis foi de 4.329 (no caso de gestações múltiplas, apenas um registro foi mantido para cada mãe). Cinquenta e nove registros corresponderam a nascimentos múltiplos, totalizando 4.270 mães na coorte

de nascimentos. A amostra inclui as mães das crianças nascidas vivas e as mães dos natimortos.

Os dados do estudo foram coletados por meio de questionário padronizado com questões pré-codificadas aplicadas nas entrevistas dos acompanhamentos pré-natal, com três coletas em momentos diferentes e no perinatal, realizadas na maternidade após o parto. Os questionários foram aplicados em versões em papel e versões digitais, através de *tablets*<sup>25</sup>.

As informações relacionadas ao uso de progesterona na gestação foram coletadas utilizando as seguintes questões pré-codificadas aplicadas nas entrevistas dos acompanhamentos pré e perinatal: 1) “A Sra. usou um dos seguintes remédios desde que ficou grávida: progesterona, evocanil®, duphaston® ou utrogestan®?” (aplicada no pré e no perinatal); 2) “Qual o motivo de uso (prevenir aborto; já teve um bebê prematuro; teve ameaça de parto prematuro; outro motivo)?”; 3) “Em que trimestre(s) você usou progesterona (primeiro, segundo ou terceiro)?” (aplicadas apenas no perinatal). De acordo com o MS do Brasil<sup>5</sup>, os trimestres da gestação são classificados como: até 13 semanas - 1º trimestre; entre 14 e 27 semanas - 2º trimestre; acima de 28 semanas - 3º trimestre. O desfecho ‘uso de progesterona na gestação’ foi construído com base na pergunta 1 (acima), nos relatos de uso de progesterona em pergunta aberta sobre uso de qualquer medicamento na gestação e na coleta de dados das carteirinhas de acompanhamento das gestantes.

Foi construído um segundo desfecho “Indicação para uso de progesterona”, utilizando as variáveis: parto prematuro prévio, gestação múltipla e ameaça de parto prematuro (utilizada como proxy de colo curto), posteriormente categorizado em: não possui ou possui pelo menos um motivo de indicação. Essa variável foi construída seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (5), juntamente com indicações da *American College*

*of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*<sup>27</sup> e outros estudos presentes na literatura<sup>1, 2, 4, 9,11,13</sup>.

As variáveis independentes analisadas foram: cor da pele auto referida pelas mães (branca; preta; amarela; morena/parda; indígena, posteriormente categorizada em branca, preta e parda/outras); idade materna (coletada em anos completos e categorizada em: ≤19; 20-29; 30-39; ≥40 anos); escolaridade da mãe (anos completos de estudo, posteriormente categorizada; em: 0-4; 5-8; 9-11;12 ou mais); renda familiar em quintis (sendo o primeiro quintil o mais pobre e o último quintil o mais rico); financiamento do pré-natal (público; privado); fumo durante a gestação (sim; não); consumo de álcool durante a gestação (sim; não), recomendação da prática de atividade física (AF) ≥150 min/semana<sup>28</sup>, por pelo menos um trimestre da gestação (atingiu; não atingiu) e auto relato da mãe para depressão ou problema nervoso (sim; não). A variável financiamento do pré-natal foi definida a partir dos locais onde as gestantes realizaram o pré-natal (UBS e ambulatório HE-UFPel categorizados como “público”; ambulatório, consultórios e hospitais particulares e por convênio categorizados como “privado”). Os dados sem resposta foram complementados com o questionamento sobre o financiamento realizado no acompanhamento de três meses.

Sobre a história obstétrica prévia, foram analisadas as variáveis: parto prematuro prévio (sim; não); aborto prévio (sim; não); natimorto prévio (sim; não) e intervalo entre gestações inferior a 2 anos (sim; não). Em relação à gestação atual, foram consideradas as variáveis: Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional (categorizada em baixo peso; normal; sobrepeso; obesidade para, respectivamente, <18,5; 18,5-24,9; 25,0-30,0 e >30,0 Kg/m<sup>2</sup>); tipo de parto (vaginal; cesariana); gestação múltipla (sim; não); prematuridade (sim; não); ameaça de aborto (sim; não) e ameaça de parto prematuro (sim; não).

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico STATA<sup>®</sup> versão 15.0 (StataCorp., EUA). Foi realizada análise descritiva da amostra e cálculo de prevalências do

desfecho de acordo com as variáveis independentes, apresentando frequências absolutas e relativas e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Análises semelhantes foram conduzidas, apenas entre as gestantes que possuíam indicação de uso de progesterona, visando avaliar, neste grupo, as prevalências do uso de progesterona, estratificadas por tipo de financiamento do pré-natal e ocorrência ou não de prematuridade. Foram utilizados testes de qui-quadrado para variáveis dicotômicas e qui-quadrado de tendência linear para variáveis ordinais, adotando o nível de significância estatística de 5%. Também foi realizado cálculo de prevalências de uso de progesterona de acordo com os trimestres em que esta foi utilizada.

## RESULTADOS

Das 4329 crianças elegíveis para a coorte de nascimentos, 4275 nasceram vivas e passaram a fazer parte da coorte; as outras 54 foram natimortos e não entraram na amostra oficial do estudo. A amostra analisada incluiu dados das 4.270 mulheres entrevistadas no estudo perinatal. Destas, 614 (14,4%; IC95% 13,4 – 15,5) relataram ter utilizado progesterona durante a gestação.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas, socioeconômicas e comportamentais da amostra e a prevalência de uso de progesterona segundo essas características. A maioria das mulheres entrevistadas referiu ter cor da pele branca (70,5%), idade entre 20 e 29 anos (47,3%) e escolaridade de 9 a 11 anos de estudo (34,3%). Em relação ao financiamento do pré-natal, 60,4% das gestantes realizaram no setor público. Além disso, 16,7% fumaram, 7,5% consumiram bebidas alcoólicas durante a gestação, 11,9% relataram possuir depressão ou algum problema nervoso e 90% não atingiram a recomendação de  $\geq 150$  min/semana de atividade física (AF) em pelo menos um trimestre durante a gestação.

O uso de progesterona foi mais frequente entre as mulheres brancas (16,7%; IC95% 15,4 – 18,1) e observou-se tendência de aumento do uso de progesterona com o aumento da idade, da escolaridade e da renda. Sobre o financiamento do pré-natal, a maioria das mulheres que utilizaram progesterona eram do setor privado (23,7%; IC95% 21,7 – 25,8). Mulheres que fumaram e consumiram álcool durante a gestação utilizaram menos progesterona do que as que não fumaram e não consumiram bebidas alcoólicas. Gestantes que não relataram depressão ou problema nervoso utilizaram mais progesterona do que as que relataram (14,8%; IC95% 13,7 – 16,0). Não houve diferença significativa no uso de progesterona entre as gestantes que atingiram e as que não atingiram a recomendação de prática de AF (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra as características obstétricas da amostra e prevalências do uso de progesterona em relação à história obstétrica prévia e atual. De acordo com a história obstétrica prévia das mulheres entrevistadas, 9,4% tiveram parto prematuro prévio, 14,8% tiveram aborto prévio, 1,7% tiveram natimorto prévio e 5,8% tiveram intervalo entre gestações inferior a dois anos. O uso de progesterona foi mais frequente entre as gestantes com aborto prévio (24,1%; IC95% 21,0 – 27,6) e intervalo entre gestações inferior a dois anos (18,7%; IC95% 14,3 – 24,1). Apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa, o uso foi mais frequente nas gestantes que tiveram parto prematuro e natimorto prévio.

Sobre a história obstétrica atual, 3,8% possuíam IMC pré gestacional categorizado como baixa peso e 28,1% apresentaram IMC categorizado como sobrepeso, a maioria teve parto cesáreo (64,6%), 1,3% tiveram parto múltiplo e 10,8% tiveram parto prematuro. Ameaça de aborto ocorreu em 8,4% das gestantes e 23,7% tiveram ameaça de parto prematuro (Tabela 2). O uso de progesterona foi mais frequente entre as gestantes com IMC pré-gestacional de sobrepeso (16,2%; IC95% 14,2 – 18,4), com parto cesáreo (16,6%;

IC95% 15,3 – 18,0), com parto múltiplo (40,4%; IC95% 28,4 – 53,6), com parto prematuro (20,8%; IC95% 17,3 – 24,7), com ameaça de aborto (44,4%; IC95% 39,3 – 49,6) e ameaça de parto prematuro (27,9%; IC95% 25,2 – 30,8) (Tabela 2).

Seguindo os critérios adotados para estimar a indicação do uso de progesterona na prevenção de parto prematuro, 1.262 (29,8%) gestantes apresentaram pelo menos um dos motivos para a indicação. Essas gestantes foram atendidas prioritariamente no setor público (66,1%). Entre as gestantes com indicação de uso, 297 (23,5%; IC95% 21,3 – 26,0) fizeram uso de progesterona durante a gestação (17,9% no setor público e 34,3% no setor privado) (Tabela 3).

A Figura 1 mostra a utilização de progesterona entre as gestantes com indicação de uso (n=1262), de acordo com o tipo de financiamento do pré-natal e que tiveram ou não parto prematuro. Destas, 292 (23,2%; IC95% 20,9 – 25,6) tiveram parto prematuro, sendo que 17,6% fizeram o pré-natal no setor público e utilizaram progesterona e 52,2% foram no setor privado. Por outro lado, das 968 (76,8%; IC95% 74,4 – 79,1) gestantes que não tiveram parto prematuro, mas tinham indicação de uso de progesterona, 17,9% que usaram progesterona eram do setor público e 29,3% do setor privado.

Na Figura 2 pode-se observar o uso de progesterona de acordo com o trimestre de gestação. Em relação ao uso de progesterona durante a gestação, 37,5% utilizou apenas no 1º trimestre, 13,3% apenas no 2º trimestre, 20,8% apenas no 3º trimestre e 9,5% utilizou nos três trimestres da gestação (Figura 2). Os motivos mais frequentes relatados pelas 596 gestantes que utilizaram progesterona (variável com 18 missings) foram: prevenir aborto (56,9%), ameaça de parto prematuro (23,5%), parto prematuro prévio (3,1%) e outros (16,2%). Os motivos classificados como 'outros' foram: sangramento, descolamento de placenta, contrações, cólicas e cerclagem.

## DISCUSSÃO

A progesterona foi utilizada por 14,4% das gestantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015, sendo seu uso mais prevalente em mulheres brancas, com maior idade, escolaridade e renda, sem relato de depressão ou problema nervoso, naquelas com aborto prévio, intervalo entre gestações inferior a dois anos, IMC pré-gestacional de sobrepeso, com parto cesáreo, múltiplo e prematuro, com ameaça de aborto e de parto prematuro. Seguindo os critérios adotados para indicação do uso de progesterona, 29,8% das gestantes apresentaram pelo menos um motivo para indicação e foram atendidas prioritariamente no setor público (66,1%). Entre essas gestantes, 23,5% fizeram uso de progesterona durante a gestação (17,9% atendidas no setor público e 34,3% no setor privado) e 23,2% tiveram parto prematuro (17,6% atendidas no setor público e 52,2% no setor privado). Entre as 76,8% gestantes que não tiveram parto prematuro mas tinham indicação de uso de progesterona, 17,9% usaram progesterona no setor público e 29,3% no setor privado

A prevalência do uso de progesterona encontrada neste estudo foi superior àquela encontrada em estudo transversal aninhado a uma coorte prospectiva realizada na Bahia<sup>29</sup> (2,6%), com o objetivo de avaliar a prevalência e os fatores associados à utilização de medicamentos em gestantes. Porém, foi semelhante à encontrada no estudo retrospectivo (11,7%), que utilizou dados sobre o uso de medicamentos extraídos por meio de questionário aplicado no pós parto em 9.004 mulheres, na região da Emilia-Romagna Italiana<sup>30</sup>. Outro estudo realizado na capital da Argentina, o qual descreveu os medicamentos utilizados por 1.338 gestantes, encontrou prevalência um pouco maior (16,9%) na prevenção do parto prematuro com uso de progesterona<sup>31</sup>. Já Haas e colaboradores (2018) em estudo de coorte prospectivo, com 10.038 gestantes recrutadas nos Estados Unidos, com população racial e etnicamente diversa de gestantes, encontraram prevalência de uso de progesterona de 3,9%<sup>32</sup>. O percentual de uso de progesterona encontrado em nosso estudo foi maior do que

a maioria relatada na literatura, ainda que, quando se fala no grupo com indicação de uso, encontramos um percentual baixo de utilização.

O uso de progesterona foi maior em gestantes brancas, com maior escolaridade e maior renda, indicando um padrão socioeconômico no uso deste tratamento. Esses achados corroboram com os dados encontrados no estudo de coorte realizado por França<sup>33</sup>, na Universidade Federal de São Paulo, o qual objetivou determinar a equivalência do uso do pessário cervical associado à progesterona em gestações gemelares com colo curto, em comparação com gestações gemelares sem nenhuma intervenção, tendo a maior prevalência de uso em gestantes brancas (68,0%). Os partos prematuros relacionam-se diretamente com baixo padrão socioeconômico, fator que predispõe situações de risco para a mãe e o recém-nascido, além de dificultar o acesso a informações e orientações, podendo restringir a capacidade de cuidado e assistência. Pode favorecer o início tardio, ou ainda ausência de pré-natal, alimentação inadequada e hábitos prejudiciais na gravidez<sup>34</sup>. Mulheres com maior renda tendem a ter maior escolaridade e conhecimento sobre possíveis riscos e benefícios dos medicamentos para o feto, bem como possuem maior acesso à assistência médica<sup>35</sup>, o que pode explicar maior utilização de progesterona por esses grupos, aumentando ainda mais as iniquidades em relação a obtenção de tratamento adequado para essas gestantes.

Também observamos aumento do uso de progesterona com o aumento da idade. Um estudo<sup>30</sup> realizado na Itália também apresentou maior uso de progesterona conforme aumento da idade, da escolaridade e da renda. A tendência de aumento de uso de progesterona de acordo com a idade materna é explicada na literatura, pois conforme aumenta a idade aumenta também o risco de parto prematuro<sup>9</sup>. O estudo de Fuchs e colaboradores<sup>36</sup>, realizado em Quebec, no Canadá, obteve informações sobre mais de 184

mil gestações, e, após ajuste para fatores de confusão, a idade materna avançada (40 anos ou mais) foi associada ao nascimento prematuro.

Em relação à história obstétrica prévia, como preconizado pela literatura, o uso de progesterona foi mais frequente entre as gestantes com parto prematuro prévio e aborto prévio<sup>37</sup>. Os antecedentes de parto prematuro prévio são fatores de grande importância na identificação de risco em uma gravidez subsequente<sup>5</sup>, porém, são analisados juntamente com toda história obstétrica da gestante, levando em conta todos os possíveis fatores de risco da gestação. Rohde e colaboradores<sup>38</sup> encontraram que mulheres que engravidam em menos de um ano após descolamento prematuro da placenta apresentam maior risco de parto prematuro e morte neonatal em uma gravidez subsequente. A possível explicação para isto é o esgotamento materno gerado, consumindo os estoques de vitaminas, minerais e aminoácidos essenciais da mãe. Um curto intervalo diminui a oportunidade de repor esses nutrientes<sup>1</sup>.

Já referente à história obstétrica atual, no nosso estudo, o uso de progesterona foi mais frequente entre as gestantes que tiveram parto cesáreo, parto múltiplo, parto prematuro, ameaça de aborto e ameaça de parto prematuro. Esses resultados também confirmam os dados da literatura sobre preditores e fatores de risco de parto prematuro, como encontrado no manual de gestação de alto risco<sup>39</sup>.

As gestações múltiplas aumentam em quase 10 vezes o risco de parto prematuro em comparação com nascimentos únicos<sup>7</sup>. Sendo assim, a descoberta do parto múltiplo no pré-natal possibilita uma terapia preventiva, em tempo adequado, e faz crescer a indicação e o consumo de progesterona entre as gestantes com partos múltiplos.

Quanto ao tipo de financiamento do pré-natal e utilização de progesterona, de acordo com os três motivos utilizados pelo nosso estudo para indicação do uso para prevenção de parto prematuro (parto prematuro prévio, ameaça de aborto ou parto múltiplo), apenas 23,5%

das gestantes utilizaram progesterona, demonstrando que uma entre quatro gestantes que deveriam usar, realmente fizeram uso. A prevalência de uso de progesterona foi o dobro entre as gestantes com acompanhamento pré-natal privado comparadas às com pré-natal no setor público (34,3% privado - 17,9% público).

O Departamento de Saúde de Louisiana <sup>40</sup> realizou uma iniciativa em um programa de saúde social dos Estados Unidos, a fim de proporcionar o acesso à progesterona para mulheres com histórico de parto prematuro e observaram aumento de mais de três vezes na porcentagem de mulheres grávidas que recebeu a terapia. Ainda assim, a população reclamou que desde a aprovação do medicamento para prevenção de parto prematuro, o seu alto custo impediu o acesso e exacerbou as disparidades de assistência médica.

Não foram encontrados estudos nacionais referentes ao acesso de progesterona no Brasil para compreender as barreiras e dificuldades de utilização. O fato da maior prevalência de uso ocorrer em gestantes brancas, mais escolarizadas e com maior renda, indicam um perfil socioeconômico elevado no uso deste tratamento e, se considerar conjuntamente o tipo de pré-natal da gestante, onde o maior uso ocorreu em gestantes do setor privado, fica claro que se trata também de uma questão de recomendação médica, uma vez que o medicamento é distribuído gratuitamente na farmácia distrital da cidade.

Em relação ao baixo uso da progesterona encontrado em nosso estudo, ainda que as gestantes que não utilizaram progesterona pudessem estar utilizando outras estratégias de prevenção a prematuridade, o percentual de uso das outras abordagens são baixos, pois a cerclagem é utilizada apenas em pacientes com critérios restritos de indicação e o uso do pessário, como forma de prolongar a gestação, ainda não está bem sedimentado e não faz parte dos protocolos do Ministério da Saúde<sup>39</sup>.

Ainda em relação às gestantes com indicação de uso, 23,2% delas tiveram parto prematuro, sendo que 82,4% fizeram pré-natal no setor público e não utilizaram

progesterona, enquanto no setor privado essa prevalência foi de 47,8%. Esses resultados nos levam a voltar a atenção às práticas obstétricas e às inequidades na saúde pública, pois a diferença entre setores públicos e privados em relação ao não cumprimento das recomendações de uso é grande e de extrema importância.

Embora esse tema seja pouco encontrado na literatura, sobretudo nacional, existem estudos internacionais que demonstram grande empenho em fornecer a terapia adequada para mulheres elegíveis ao uso de progesterona, pertencentes a programas sociais locais, como o estudo<sup>41</sup> realizado com mulheres inscritas na iniciativa Strong Start, no Distrito de Columbia e em Porto Rico, que teve o objetivo de identificar as características das mulheres que receberam progesterona, seus facilitadores e as barreiras à administração do medicamento. O estudo evidenciou muita dificuldade de acesso ao tratamento, incluindo muita burocracia para sua liberação, prejudicando as gestantes elegíveis no tempo de início ao tratamento.

Estes achados nos impulsionam a realizar mais estudos sobre o acesso e utilização de progesterona, principalmente no Brasil, tanto na esfera pública quanto privada e compreender quais são as barreiras existentes para a alta taxa de não cumprimento desta indicação, sobretudo pelo uso de progesterona fazer parte de protocolos das Secretarias de Saúde, fazer parte da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME)<sup>42</sup> da cidade de Pelotas/RS e estar disponível nas farmácias distritais do município pelo SUS.

Em relação aos trimestres de uso de progesterona durante a gestação, o maior percentual de utilização no primeiro trimestre, com decréscimo no segundo trimestre da gestação, pode indicar que a maioria das gestantes utilizou a progesterona como prevenção, por algum tipo de risco em gestações prévias e não por riscos na gestação atual<sup>38</sup>. Já o fato do uso ter aumentado do segundo para o terceiro trimestre pode estar relacionado com complicações na gestação atual, já que, de acordo com o manual da gestação de risco do

Ministério da Saúde<sup>5</sup>, as indicações de uso para riscos da gestação atual ocorrem a partir da 24ª semana.

Um dos pontos fortes deste trabalho é o fato de ser um estudo de coorte de base populacional de uma cidade de médio porte no Brasil, com um bom tamanho amostral, altas taxas de acompanhamento e que descreve as características da gestante que fazem uso da terapia, já que a grande maioria dos estudos nacionais falam apenas de eficácia e segurança. Soma-se a isso o fato de que as entrevistas foram realizadas não apenas após o parto, mas também durante alguns momentos do pré-natal, complementando e qualificando a coleta de dados.

Entre as limitações deste estudo podemos citar o tempo decorrido entre o uso do medicamento e o momento da entrevista, que pode levar a erro de memória e subestimar a prevalência do uso de progesterona.

Outra limitação é o fato de não termos disponível todas as informações das gestantes referentes à indicação de uso de progesterona durante a gestação, como por exemplo o comprimento do colo cervical, pois essa medida seria muito importante para compor a variável de indicação de uso. A medida do canal cervical  $\leq 25$  mm é indicativo de maior risco de parto pré-termo; e quanto mais curto o colo do útero, maior o risco, sendo ele um poderoso preditor de parto prematuro<sup>20</sup>. Para minimizar essa limitação, utilizamos ameaça de aborto como *proxy* para colo curto. Lembrando que essa variável 'Indicação de uso', mesmo que gerada sobre as recomendações utilizadas na obstetrícia atual, é apenas um indicador ou *proxy* da necessidade do uso de progesterona, pois para obter um indicador mais preciso precisaríamos de algumas informações complementares.

Embora muitos estudos tenham analisado o uso e a eficácia da progesterona na prevenção do parto prematuro em diferentes populações de mulheres, ainda há uma lacuna sobre os obstáculos que impedem sua utilização. É de extrema importância o conhecimento

das características e motivos que levam ao não uso de progesterona, quando há indicação, visto que tal ato faz com que os protocolos e recomendações não sejam seguidos, tornando-se uma importante questão de saúde pública, pois os índices de prematuridade precisam ser controlados por programas efetivos, a fim de reduzir o impacto para a mãe, bebê e sistema de saúde, de um nascimento prematuro.

## CONCLUSÃO

Evidenciamos que a maior prevalência de uso de progesterona ocorreu em gestantes brancas, com maior renda e maior escolaridade, indicando um perfil socioeconômico na utilização. Também se observou, entre as demais características das gestantes, que os maiores usos de progesterona, bem como os motivos relatados para o uso, estão de acordo com os principais fatores de risco para a prematuridade, como por exemplo: parto prematuro prévio, ameaça de aborto e prevenção de aborto. Viu-se ainda, que apenas um número reduzido de gestantes com fatores de risco indicativos de uso, fizeram uso da progesterona, e que houve mais parto prematuro nas gestantes com indicação de uso e que não usaram progesterona no setor público, comparado ao privado, demonstrando desigualdade socioeconômica e inequidades no uso de progesterona.

Possivelmente as barreiras ao uso de progesterona não ocorrem de forma isolada, e uma confluência de fatores pode afetar a aceitação de uma mulher elegível ao uso, podendo variar desde o perfil socioeconômico, principalmente quando o risco financeiro é transferido para o paciente, à falta de recomendação da parte médica ou ainda à falta de consultas com profissionais especialistas no pré-natal, e quanto à adesão, devido à falta de conhecimentos e incertezas sobre seus riscos.

São necessários mais estudos, principalmente de acesso e adesão, onde se possa obter uma real noção das características e motivos que levam à falta de utilização desta terapia de prevenção do parto prematuro, e ainda, entender se está havendo falta de recomendação ou prescrição por parte dos médicos, tanto do setor público quanto privado.

## REFERÊNCIAS

1. Denney JM, Culhane JF, Goldenberg RL. Prevention of preterm birth. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008;4(6):625-638. doi:10.2217/17455057.4.6.625
2. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):423-429. doi:10.1007/s00404-009-1351-2
3. FG C. *Reproductive Success and Failure*. 21st ed. Williams Obstetrics; 2001.
4. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69(xxxx):40-49. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003
5. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Gestação de Alto Risco Manual Técnico*.; 2012. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao\\_alto\\_risco.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf)
6. Saúde. BM da. Informações sobre Nascido Vivo. Brasília: Departamento de Análise da Situação de Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022. 2022.
7. Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(SUPPL. 1):1-14. doi:10.1186/1742-4755-10-S1-S2
8. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Project: Placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):792-796.

doi:10.1016/j.ajog.2006.05.050

9. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief*. 2009;(21):1-8.
10. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(1):CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub2
11. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003
12. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10033):2106-2116. doi:10.1016/S0140-6736(16)00350-0
13. 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 (London, England)*. 2009;373(9680):2034-2040. doi:10.1016/S0140-6736(09)60947-8
14. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages - a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(41):1-92. doi:10.3310/hta20410
15. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JRJ, et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol*. 2020;37(2):127-136. doi:10.1055/s-

0039-3400227

16. Wang TT, Yuan M, Gao Y, et al. [Survey of antibody levels of pertussis, diphtheria and tetanus in 495 pregnant women in Nanshan District of 2019, Shenzhen]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2021;55(4):521-527. doi:10.3760/cma.j.cn112150-20200331-00481
17. Duan L, Yan D, Zeng W, Yang X, Wei Q. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes. *Early Hum Dev*. 2010;86(1):41-43. doi:10.1016/j.earlhumdev.2009.12.007
18. Edwards A, Lowry SA, Bcacr P, et al. Adherence rates and outcomes for 17-hydroxyprogesterone caproate use in women with a previous history of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100166. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100166
19. Massa K, Childress K, Vricella LK, et al. Pregnancy duration with use of 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate in a retrospective cohort at high risk of recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(4):100219. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100219
20. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(1):18-31. doi:10.1002/uog.9017
21. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:40-49. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003
22. Bittar RE, Fonseca EB da, Zugaib M. Prediction and prevention of preterm delivery in twins. *Femina*. 2010;38:10.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71504546%0Ahttp://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.924236%0Ahttps://resolver.librar>

y.uq.edu.au/?sid=EMBASE&issn=14767058&id=doi:10.3109%2F14767058.2014.924236&atitle=Prediction+and+

23. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(7):CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3
24. 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. doi:10.1016/j.ajog.2011.12.003
25. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, et al. Cohort profile: The 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2018;47(4):1048-1048H. doi:10.1093/ije/dyx219
26. Barros FC, Hallal PRC, Mielke GI, et al. Trends and inequalities in maternal and child health in a Brazilian city: methodology and sociodemographic description of four population-based birth cohort studies , 1982 – 2015. Published online 2019. doi:10.1093/ije/dyy170
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. In: *Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth.* *Obstet Gynecol;* 2003:1115-1116. doi:10.1016/j.obstetgynecol.2003.09.032
28. Okely AD, Kontsevaya A, Ng J, Abdeta C. WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Sport Med Heal Sci.* 2021;3(2):115-118. doi:10.1016/j.smhs.2021.05.001
29. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB dos. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação : prevalência e fatores associados Use of medicines before and during

pregnancy : prevalence and associated factors Utilización de medicamentos antes y durante la gestación : prevalencia y factores aso. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(2). doi:10.1590/0102-311X00126215

30. Spinelli SD á GB á A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. *Eur J Clin Pharmacol*. Published online 2000:323-328.
31. Homar C, Aimetta C, Orchuela J. Uso de fármacos durante el período de gestación en embarazadas de Buenos Aires, Argentina. *Rev salud pública*. 2010;12(5):722-731.
32. Haas DM, Marsh DJ, Dang DT, et al. Prescription and Other Medication Use in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;0(0):1-10. doi:10.1097/AOG.0000000000002579
33. França MS, Hatanaka AR. Cervical Pessary Plus Progesterone for Twin Pregnancy with Short Cervix Compared to Unselected and Non-Treated Twin Pregnancy : A Historical Equivalence Cohort Study ( EPM Twin Pessary Study ) Pessário cervical associado a progesterona em gestações gemela. Published online 2020.
34. Ramos HÂ de C, Cuman RKN. Prematuridade e fatores de risco Prematuridade. *Anna Nery Rev Enferm*. 2009;13(132):297-304. doi:10.1590/S1414-81452009000200009
35. Carvalho FC, Motta A, Rocha DA, et al. Fatores De Risco Maternos Mais Prevalentes Relacionados À Ocorrência De Partos Prematuros: Revisão De Literatura Most Prevalent Maternal Risk Factors Relates To Premature Births: Literature Review. *Brazilian J Surg Clin Res BJSCR*. 2021;36(1):2317-4404. <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>
36. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002. doi:10.1371/journal.pone.0191002
37. Manuck T, Parry S, Zhang H, Huang H, Reddy UM, Ileki J. Caproate for Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Birth. *Am J Obs Gynecol*. 2017;214(February

- 2015):1-16. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.010.Predictors
38. Rohde RL, Luong L, Adjei Boakye E, Chang JJ. Effect of interpregnancy interval after a first pregnancy complicated by placental abruption, on adverse maternal and fetal outcomes in a second pregnancy. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2020;33(22):3809-3815. doi:10.1080/14767058.2019.1586878
  39. Brasil. Ministério da Saúde (MS). MANUAL DE GESTAÇÃO DE ALTO RISCO. *Secr Atenção Primária à Saúde Dep Ações Programáticas.* Published online 2022.
  40. Gee RE, Johnson KA. Louisiana Birth Outcomes Initiative: improving birth outcomes with interventions before, during, and after pregnancy. *J Louisiana State Med Soc Off organ Louisiana State Med Soc.* 2012;164(1):6-9.
  41. Cross C, Brigitte B, Sarah C, Ian B, Emily H, Morgan J. Inequality and Innovation : Barriers and Facilitators to 17P Administration to Prevent Preterm Birth among Medicaid Participants. *Matern Child Health J.* 2018;22(11):1607-1616. doi:10.1007/s10995-018-2556-4
  42. Pelotas P de. Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME). Published online 2017.

Tabela 1. Descrição da amostra de gestantes e prevalência de uso de progesterona na gestação de acordo com características demográficas, socioeconômicas e comportamentais. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 (N=4.270).

Variáveis	N	%	Uso de Progesterona		
			N	% (IC95%)	p-valor
<b>Cor da pele<sup>1</sup></b>					<0,001 <sup>3</sup>
Branca	3.005	70,5	502	16,7 (15,4 – 18,1)	
Preta	680	16,0	52	7,6 (5,9 – 9,9)	
Parda/Outras	578	13,5	59	10,2 (8,0 – 13,0)	
<b>Idade materna</b>					<0,001 <sup>4</sup>
≤19 anos	630	14,8	37	5,9 (4,3 – 8,0)	
20 – 29 anos	2.021	47,3	272	13,5 (12,0 – 15,0)	
30 – 39 anos	1.490	34,9	277	18,6 (16,7 – 20,6)	
≥40 anos	128	3,0	28	21,9 (15,5 – 29,9)	
<b>Escolaridade materna</b>					<0,001 <sup>4</sup>
0-4 anos	394	9,2	17	4,3 (2,7 – 6,8)	
5-8 anos	1.098	25,7	83	7,6 (6,1 – 9,3)	
9-11 anos	1.463	34,3	186	12,7 (11,1 – 14,5)	
≥12 anos	1.314	30,8	328	25,0 (22,7 – 27,4)	
<b>Renda familiar em quintis</b>					<0,001 <sup>4</sup>
1 quintil (mais pobre)	858	20,1	69	8,0 (6,4 – 10,1)	
2 quintil	854	20,0	85	10,0 (8,1 – 12,2)	
3 quintil	857	20,1	103	12,0 (10,0 – 14,4)	
4 quintil	857	20,1	146	17,0 (14,7 – 19,7)	
5 quintil (mais rico)	842	19,7	211	25,1 (22,2 – 28,1)	
<b>Financiamento do pré-natal<sup>2</sup></b>					<0,001 <sup>3</sup>
Público	2.488	60,4	208	8,4 (7,3 – 9,5)	
Privado	1.629	39,6	386	23,7 (21,7 – 25,8)	
<b>Fumo durante a gestação atual</b>					<0,001 <sup>3</sup>
Sim	714	16,7	50	7,0 (5,3 – 9,1)	
Não	3.553	83,3	564	15,9 (14,7 – 17,1)	
<b>Álcool durante a gestação atual</b>					<0,001 <sup>3</sup>
Sim	320	7,5	24	7,5 (5,1 – 11,0)	

Não		3.947	92,5	590	15,0 (13,9 – 16,1)	
<b>Atividade Física na gestação (≥150min/semana de)</b>						0,886 <sup>3</sup>
Atingiu		424	10,0	60	14,2 (11,2 – 17,8)	
Não atingiu		3.838	90,0	553	14,4 (13,3 – 15,6)	
<b>Autorrelato de depressão ou problema nervoso</b>						0,042 <sup>3</sup>
Sim		508	11,9	58	11,4 (8,9 – 14,5)	
Não		3.760	88,1	556	14,8 (13,7 – 16,0)	

<sup>1</sup> Na variável cor da pele, 12,9% são pardas, 0,4% amarelas e 0,2% indígenas.

<sup>2</sup> O número máximo de missing foi de 153 para a variável financiamento do pré-natal.

<sup>3</sup>: Teste do qui-quadrado de *Pearson*

<sup>4</sup>: Teste do qui-quadrado de tendência linear

Tabela 2. Descrição das características obstétricas da amostra de gestantes e prevalências de uso de progesterona na gestação. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015 (N=4.270).

Variáveis	Uso de progesterona				
	N	%	N	%(IC95%)	p-valor
<i>História obstétrica prévia</i>					
<b>Parto prematuro prévio</b>					0,098 <sup>2</sup>
Sim	397	9,4	68	17,1 (13,7 – 21,2)	
Não	3.845	90,6	541	14,1 (13,0 – 15,2)	
<b>Aborto prévio</b>					<0,001 <sup>2</sup>
Sim	634	14,8	153	24,1 (21,0 – 27,6)	
Não	3.634	85,2	461	12,7 (11,6 – 13,8)	
<b>Natimorto prévio</b>					0,651 <sup>2</sup>
Sim	74	1,7	12	16,2 (9,4 – 26,5)	
Não	4.194	98,3	602	14,4 (13,3 – 15,4)	
<b>Intervalo entre gestações &lt; 2 anos</b>					0,047 <sup>2</sup>
Sim	246	5,8	46	18,7 (14,3 – 24,1)	
Não	4.024	94,2	568	14,1 (13,1 – 15,2)	
<i>História obstétrica atual</i>					
<b>IMC materno pré-gestacional (kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup></b>					0,020 <sup>3</sup>
< 18,5	155	3,8	19	12,3 (7,9 – 18,4)	
18,5-24,99	2.037	49,3	310	15,2 (13,7 – 16,8)	
25,0-30,0	1.160	28,1	188	16,2 (14,2 – 18,4)	
>30,0	778	18,8	89	11,4 (9,4 – 13,9)	
<b>Tipo de parto</b>					<0,001 <sup>2</sup>
Vaginal	1.511	35,4	156	10,3 (8,9 – 12,0)	
Cesáreo	2.758	64,6	458	16,6 (15,3 – 18,0)	
<b>Parto múltiplo</b>					<0,001 <sup>2</sup>
Sim	57	1,3	23	40,4 (28,4 – 53,6)	
Não	4.213	98,7	591	14,0 (13,0 – 15,1)	
<b>Parto prematuro</b>					<0,001 <sup>2</sup>

Sim	462	10,8	96	20,8 (17,3 – 24,7)	
Não	3.800	89,2	517	13,6 (12,6 – 14,7)	
<b>Ameaça de aborto</b>					<0,001 <sup>2</sup>
Sim	358	8,4	159	44,4 (39,3 – 49,6)	
Não	3.908	91,6	455	11,6 (10,7 – 12,7)	
<b>Ameaça de parto prematuro</b>					<0,001 <sup>2</sup>
Sim	1.010	23,7	282	27,9 (25,2 – 30,8)	
Não	3.251	76,3	332	10,2 (9,2 – 11,3)	
<b>Indicação de uso de progesterona</b>					<0,001 <sup>2</sup>
Sim	1.262	29,8	297	23,5 (21,3 – 26,0)	
Não	2.979	70,2	247	8,3 (7,4 – 9,4)	

<sup>1</sup> O número máximo de missing foi de 140 para a variável IMC materno pré-gestacional.

<sup>2</sup> Teste do qui-quadrado de *Pearson*

<sup>3</sup> Teste do qui-quadrado de tendência linear

Tabela 3. Utilização de progesterona de acordo com o tipo de financiamento do pré-natal entre as gestantes com indicação<sup>1</sup> de uso de progesterona. (n=1.262) Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

	N	% (IC95%)
<b>Uso de progesterona</b>		
Sim	297	23,5 (21,3 – 26,0)
Não	965	76,5 (74,0 – 78,7)
<b>Financiamento do pré-natal<sup>2</sup></b>		
<b>Público</b>		
Usou	143	17,9 (15,4 – 20,7)
Não usou	658	82,1 (79,3 – 81,6)
<b>Privado</b>		
Usou	141	34,3 (29,9 – 39,0)
Não usou	270	65,7 (61,0 – 70,0)

<sup>1</sup> Indicação de uso de progesterona: parto prematuro prévio + parto múltiplo + ameaça de aborto.

<sup>2</sup> A variável financiamento do pré-natal possui 13 missings.



Figura 1. Utilização de progesterona, em gestantes que tiveram parto prematuro ou não, de acordo com o tipo de financiamento do pré-natal, entre as gestantes com indicação de uso de progesterona. (n=1.262) Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

<sup>1</sup> Indicação de uso de progesterona: parto prematuro prévio + parto múltiplo + ameaça de aborto.

<sup>2</sup> A variável financiamento do pré-natal possui 13 missings.

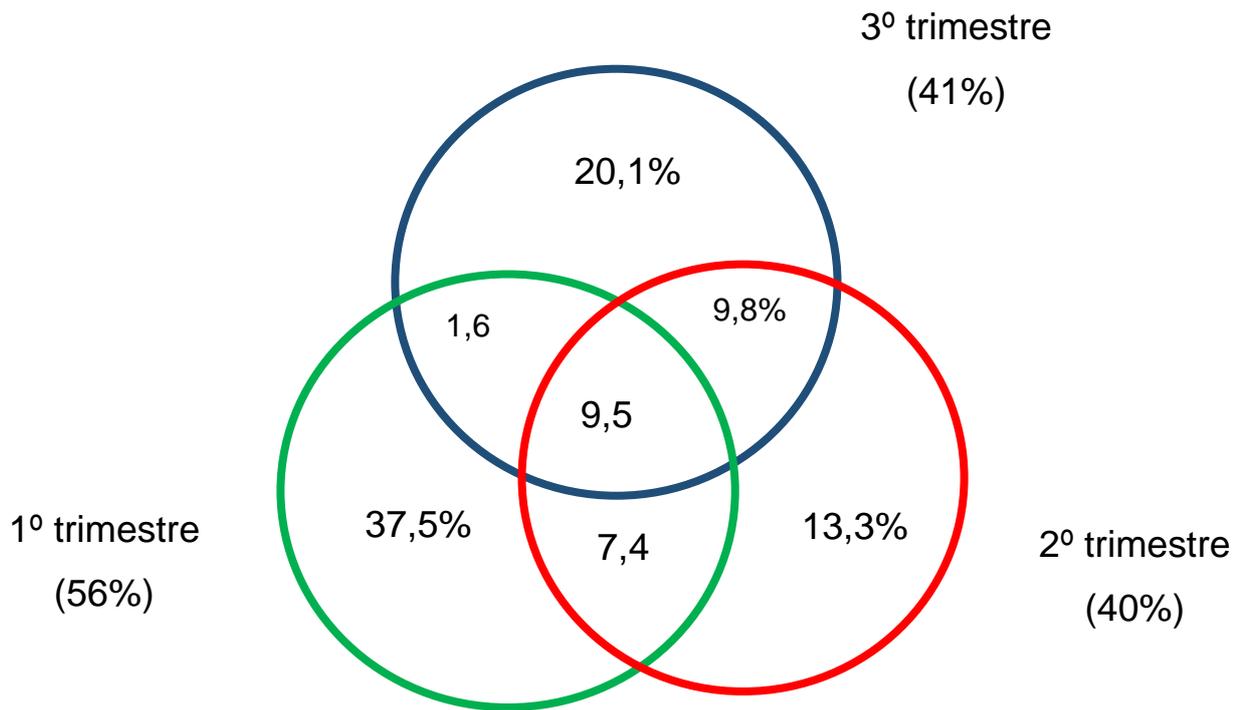


Figura 2. Utilização de progesterona de acordo com os trimestres da gestação<sup>1</sup>. (n=543)  
Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015

<sup>1</sup> A variável uso de progesterona de acordo com trimestre possui 71 missings.

Anexo 1: Questões relacionadas ao uso de progesterona, utilizadas nos acompanhamento pré-natal e perinatal da C2015

138. A Sra. usou um dos seguintes remédios desde que ficou grávida: progesterona, evocanil, duphaston ou utrogestan?	Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO OU IGN → 140</i>	
139. Qual o motivo do uso?  139a. <i>SE OUTRO</i> → Qual? _____	Prevenir aborto 1 Já tive um bebê prematuro 2 Tive ameaça de parto prematuro 3 Outro 4 IGN 9
Em que trimestre(s) da gravidez a Sra. usou este remédio?	Não=0 Sim=1 IGN=9
139b 1º trimestre (até 13ª semana)	0 1 9
139c 2º trimestre (entre a 14ª a 27ª semana)	0 1 9
139d 3º trimestre (28ª semana em diante)	0 1 9
<b>BLOCO USO DE MEDICAMENTOS</b>	
<i>Idade gestacional:</i>  1º trimestre (1 a 3 meses): até 13ª semana 1 2º trimestre (4 a 6 meses): da 14ª a 27ª semana 2 3º trimestre (7 a 9 meses): da 28ª semana em diante 3	
<b>Agora vamos falar sobre os remédios que a Sra. usou desde o início da gestação, <u>sem contar vitaminas e ferro</u>, mesmo que tenha sido uma única vez, e até mesmo aqueles usados antes de engravidar, mas que continuou usando. Não se esqueça da pílula, daqueles remédios usados para enjoo, azia, dor, tratamento de infecção urinária, infecção por baixo, pressão alta ou diabetes.</b>	
134. A Sra. usou algum remédio durante a gestação? <i>SE NÃO OU IGN → 136</i>	não 0 sim 1 IGN 9
135. Quais os nomes dos remédios que a Sra. usou durante a gestação? <i>Se usou, mas não sabe o nome, perguntar: "Lembra para o que foi usado o remédio?" Anotar: "Remédio para XXX"</i>	
135r1a. Remédio 1: _____	
135r2a. Remédio 2: _____	
135r3a. Remédio 3: _____	
135r4a. Remédio 4: _____	
135r5a. Remédio 5: _____	
135r6a. Remédio 6: _____	
135r7a. Remédio 7: _____	
135r8a. Remédio 8: _____	
135r9a. Remédio 9: _____	
135r10a. Remédio 10: _____	
135a. Número total de remédios usados = _____	
135r1a. Agora vamos falar sobre o <nome Remédio 1>	
135r1b. Quem lhe indicou?	Médico que acompanhou a gestação 1 Outro médico ou dentista 2 Outra pessoa ou a própria 3 IGN 9
135r1c. A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13ª semana de gestação?	Não 0 Sim 1 IGN 9
<i>SE NÃO OU IGN → 135r1e</i>	

Anexo 2: Normas para submissão da revista Cadernos de Saúde Pública

Disponível em: <https://scielosp.org/journal/csp/about/#instructions>.



# CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA REPORTS IN PUBLIC HEALTH

 Open Access

## Cadernos de Saúde Pública

Publicação de: **Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz**

Área: Ciências Da Saúde

Versão impressa ISSN: 0102-311X Versão on-line ISSN: 1678-4464

(Atualizado: 11/08/2022)

### Sobre o periódico

#### Informações básicas

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) destina-se à publicação de artigos científicos voltados para a produção de conhecimento no campo da Saúde Coletiva e disciplinas afins. É também objetivo de CSP fomentar a reflexão crítica e o debate sobre temas da atualidade relacionados às políticas públicas e aos fatores que repercutem nas condições de vida e no cuidado de saúde das populações.

Cadernos de Saúde Pública é publicado desde 1985 com suporte da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro. Foi trimestral no período de 1985 (vol. 1) a 2000 (vol. 16) e bimestral no período de 2001 (vol. 17) a 2005 (vol. 21). Desde 2006 a revista é mensal. Atualmente adota o formato de publicação continuada.

O título abreviado da revista é Cad. Saúde Pública, forma que deve ser usada em bibliografias, notas de rodapé, referências e legendas bibliográficas.

ISSN (impresso) 0102-311X

ISSN (*online*) 1678-4464

#### Fontes de indexação

Os artigos publicados em pela revista são indexados e/ou resumidos em:

- Science Citation Index Expanded
- Social Sciences Citation Index
- ISI Web of Knowledge
- Index Medicus – MEDLINE
- Scopus
- Sociological Abstracts
- Social Planning/Policy & Development
- Protozoological Abstracts
- Helminthological Abstracts
- Rural Development Abstracts
- Review of Medical and Veterinary Mycology
- Veterinary Bulletin
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)
- CAB Abstracts
- Nutrition Abstracts and Reviews-Series A: Human and Experimental
- Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases
- Tropical Diseases Bulletin
- Red Panamericana de Información y Documentación en Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente (REPIDISCA)

### **Propriedade intelectual**

Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma Licença Creative Commons do tipo atribuição BY (CC-BY).

### **Patrocinadores**

A publicação é patrocinada pela ENSP/Fiocruz. Também recebe financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj)

### **Divulgação**

- Facebook
- Twitter
- Podcast