

SÉRIE ORIENTAÇÕES  
E RECOMENDAÇÕES  
FEBRASGO

Nº 6 • 2017



## ABORTO RECORRENTE E PROGESTAGÊNIOS





FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

**César Eduardo Fernandes**

*Presidente*

**Marcelo Burlá**

*Diretor Administrativo*

**Corintio Mariani Neto**

*Diretor Financeiro*

**Marcos Felipe Silva de Sá**

*Diretor Científico*

**Juvenal Barreto B. de Andrade**

*Diretor de Defesa e Valorização*

*Profissional*

**Alex Bortotto Garcia**

*Vice-Presidente*

Região Centro-Oeste

**Flavio Lucio Pontes Ibiapina**

*Vice-Presidente*

Região Nordeste

**Hilka Flávia Barra do E. Santo**

*Vice-Presidente*

Região Norte

**Aginaldo Lopes da Silva Filho**

*Vice-Presidente*

Região Sudeste

**Maria Celeste Osório Wender**

*Vice-Presidente*

Região Sul



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

## COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA ASSISTÊNCIA AO ABORTAMENTO, PARTO E PUERPÉRIO

### **Presidente**

Alberto Trapani Júnior

### **Vice-Presidente**

Paulo Roberto Dutra Leão

### **Secretária**

Sheila Koettker Silveira

### **Membros**

Alessandra Cristina Marcolin

Evelise Pochmann da Silva

João Alfredo Piffero Steibel

Márcia Maria Auxiliadora de Aquino

Renato Ajeje

Ricardo Porto Tedesco

Roberto Magliano de Morais

Roberto Messod Benzecry

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

Aborto recorrente e progestagênios. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017.

Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. v. 2, n. 6, 2017.

1.Aborto 2.Progesterona 3.Didrogesterona 4.Manutenção da gravidez

ISSN 2525-6416

NLM WQ225

# ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES DA FEBRASGO

## ABORTO RECORRENTE E PROGESTAGÊNIOS

### Apresentação

Aborto é, conceitualmente, a perda gestacional antes da vigésima semana de gestação. Embora não seja consensual, entende-se o aborto recorrente (AR) quando há três ou mais perdas espontâneas sucessivas. Ele pode comprometer 1% dos casais e quanto maior o número de abortos e a idade materna, menor a chance de se alcançar uma gestação viável. Em 40-50% dos casais sua causa não é identificável, mas sabe-se que pode ser causado por diversos fatores, sendo os principais as alterações cromossômicas, processos inflamatórios e imunológicos, malformações uterinas, endocrinopatias e insuficiência do corpo lúteo.

Em teoria, a suplementação exógena da progesterona ou progestagênios no primeiro trimestre da gestação pode reduzir o risco de aborto em mulheres com antecedente de AR precoce. Existem atualmente diversos progestagênios (PG) que podem ser administrados por via oral, vaginal e intramuscular, com características moleculares e farmacocinéticas diferentes, o que limita a indicação de cada um em diferentes situações clínicas tendo em vista os potenciais efeitos colaterais que podem produzir, pois, dependendo da sua estrutura molecular, os progestagênios podem interagir com receptores dos diferentes hormônios esteroides (androgênios, glicocorticoides, mineralocorticoides e até os estrogênios).

Desta forma, a oferta desta diversidade de produtos pode trazer alguma dúvida para os profissionais médicos na hora de sua prescrição e os resultados gerais do uso de PG para prevenção de perdas em pacientes com AR são conflitantes.

Neste número de Orientações e Recomendações Febrasgo, a Comissão Nacional Especializada de Abortamento, Parto e Puerpério faz uma ampla revisão bibliográfica da literatura sobre o assunto procurando identificar qual é o melhor tipo, dose e via de administração dos PG e seus benefícios. As recomendações finais podem ser bastante úteis para a conduta dos obstetras frente a pacientes com AR.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá  
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes  
Presidente



## SUMÁRIO

<b>1. ABORTO RECORRENTE E PROGESTAGÊNIOS</b> .....	<b>9</b>
<b>ALBERTO TRAPANI JÚNIOR</b>	
<b>SHEILA KOETTKER SILVEIRA</b>	
<b>RENATO AJEJE</b>	
<b>ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN</b>	
RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
METODOLOGIA.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSSÃO.....	20
CONCLUSÕES.....	22
REFERÊNCIAS.....	23



# ABORTO RECORRENTE E PROGESTAGÊNIOS

**Alberto Trapani Júnior<sup>1</sup>;**

**Sheila Koettker Silveira<sup>2</sup>;**

**Renato Ajeje<sup>3</sup>;**

**Alessandra Cristina Marcolin<sup>4</sup>**

1. Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas  
Ginecologia e Obstetrícia  
Universidade Federal de Santa Catarina e Universidade do Sul de Santa Catarina
2. Mestrado em Ciências Médicas  
Ginecologia e Obstetrícia  
Universidade Federal de Santa Catarina
3. Mestrado em Medicina (Obstetrícia)  
Universidade José do Rosário Vellano/Alfenas-MG
4. Mestrado e Doutorado em Tocoginecologia  
Ginecologia e Obstetrícia  
Faculdade de Medicina/USP/Ribeirão Preto-SP

## RESUMO

A progesterona é essencial para a manutenção da gravidez, e o tratamento do abortamento recorrente de causa desconhecida ainda é um desafio. A partir de uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de progestagênios para o tratamento de abortamento recorrente, avaliando a eficácia e a segurança, 27 publicações foram avaliadas. As metodologias, drogas e doses são diversas, o que limita as definições. As drogas mais utilizadas foram a progesterona vaginal micronizada e a didrogesterona oral. A metanálise mais recente mantém a hipótese de que os progestagênios reduzem o risco do aborto recorrente, sendo que a didrogesterona apresenta os resultados mais consistentes. A segurança e a tolerabilidade foram demonstradas em todos os estudos. Mais estudos são necessários.

### **Palavras-chave:**

Aborto recorrente; Progestagênios; Progesterona; Abortamento

## **ABSTRACT**

*Progesterone is essential for the maintenance of pregnancy, and treatment of recurrent miscarriage of unknown cause is still a challenge. From a narrative review of the literature on the use of progestogens to treat recurrent miscarriage, evaluating efficacy and safety, 27 publications were evaluated. The methodologies, drugs and doses are diverse, which limits the definitions. The most commonly used drugs were micronized vaginal progesterone and oral didrogestosterone. The most recent meta-analysis maintains the hypothesis that progestogens reduce the risk of recurrent miscarriage, with dydrogestosterone having the most consistent results. Safety and tolerability have been demonstrated in all studies. More studies are required.*

### **Keywords:**

*Recurrent miscarriage; Progestogen; Pregnancy loss; Abortion*

## INTRODUÇÃO

Aborto é a perda gestacional abaixo da vigésima semana de gestação. É classificado em precoce, quando ocorre no primeiro trimestre (80% dos casos)<sup>(1)</sup>, e em tardio, quando ocorre após esse período. É uma das complicações mais frequentes da gravidez, acontecendo muitas vezes antes mesmo do atraso menstrual. Apenas 30% das concepções alcançam o nascimento de recém-nascido vivo. Das gestações confirmadas, aproximadamente 15% a 20% terminam em aborto<sup>(2)</sup>.

Não existe consenso quanto à definição de abortamento recorrente (AR). O conceito clássico é de quando há três ou mais perdas espontâneas sucessivas<sup>(3,4)</sup>. No entanto, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva já considera recorrente quando há duas perdas clinicamente reconhecidas (gestação confirmada por imagem ultrassonográfica ou por estudo anatomopatológico)<sup>(5)</sup>.

Já a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia publicou uma declaração consensual em 2014, propondo que o AR descreve a perda repetida da gravidez, independentemente da localização anatômica, mas não recomendou um número de perdas para sua definição<sup>(6)</sup>.

O AR compromete 1% dos casais. Quanto maior o número de abortos e a idade materna, menor a chance de se alcançar uma gestação viável<sup>(7)</sup>. O risco de novo aborto chega a 40% após três perdas sucessivas. Sua etiologia é variável podendo ser consequente à alteração cromossômicas (anormalidades estruturais balanceadas de um dos genitores), inflamatória e imunológicas (síndrome do anticorpo antifosfolípide, lúpus), anatômicas (malformações uterinas, incompetência istmocervical) e endocrinológicas (hiperprolactinemia, insuficiência de corpo lúteo, diabetes ou tireoidopatia descompensados) entre outras<sup>(3)</sup>. Apesar de investigação cuidadosa, sua causa não é identificável em 40%-50% dos casais<sup>(4)</sup>.

A progesterona é um hormônio esteroide produzido pelo corpo lúteo e pela placenta, essencial para a implantação e a manutenção da gestação<sup>(8)</sup>. A partir da ovulação, é secretada pelo corpo lúteo para decidualizar o endométrio, tornando-o propício à implantação do embrião. Se ocorrer a implantação, continuará sendo secretada pelo corpo lúteo e pela placenta, que assume toda a sua produção após 8-12 semanas de gestação. A progesterona também é responsável

pela imunomodulação que ocorre na gestação com supressão da resposta imunológica materna aos antígenos fetais, prevenindo sua rejeição<sup>(9)</sup>. Além disso, previne a contratilidade uterina durante a gestação, tornando o miométrio quiescente e favorece a circulação uteroplacentária<sup>(10,11)</sup>.

A perda de uma gestação representa uma experiência frustrante para o casal, com possíveis consequências clínicas e psicológicas, especialmente quando recorrente<sup>(12)</sup>. Em teoria, a suplementação exógena da progesterona e análogos no primeiro trimestre da gestação pode reduzir o risco de aborto em mulheres com antecedente de aborto recorrente precoce. Existem atualmente diversos progestagênios (PG) que podem ser administrados por via oral, vaginal e intramuscular, com farmacocinéticas diferentes.

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia e a segurança da suplementação profilática de PG para a prevenção do aborto em mulheres com antecedente de perda gestacional recorrente precoce de causa desconhecida.



Os estudos selecionados para realização desta revisão narrativa foram selecionados a partir dos bancos de dados Pubmed, Embase, LILACS, MEDLINE e biblioteca Cochrane. Adicionalmente, a lista de referências dos estudos incluídos e revisões similares foram avaliadas manualmente na busca de outros estudos. O período de busca se estendeu de 10 de novembro a 10 de dezembro de 2016. A busca se restringiu inicialmente a estudos publicados nas línguas portuguesa ou inglesa, realizados em humanos, artigos de revisão (simples, sistemática ou metanálise), ensaios clínicos (randomizados ou não), estudos observacionais e protocolos clínicos orientados pelas sociedades de especialistas. Foram selecionados, na sua maioria, artigos de língua inglesa, de 1967 a 2016, relacionados ao uso de progesterona/progestagênios no aborto recorrente. A lista de citações relevantes foi gerada utilizando-se os seguintes descritores: *progesterone*, *progestogen*, *progestin*, *micro-nised progesterone*, *dydrogesterone*, *abortion*, *recurrent miscarriage*, *pregnancy loss*, *prevention* e *progesterone supplementation*. Todas as citações identificadas por meio da busca eletrônica tiveram seus títulos e/ou resumos examinados, sendo recuperados e analisados em pormenor 27 textos completos dos artigos considerados potencialmente relevantes. Foram excluídos estudos que tratassem de outras complicações obstétricas supostamente relacionadas a anormalidades de progesterona como, por exemplo, trabalho de parto pré-termo, pré-eclâmpsia ou estudos experimentais.



Evidências indicam que mulheres com perdas gestacionais recorrentes idiopáticas se beneficiam do uso de progestagênios (PG) como forma de profilaxia de uma nova perda<sup>(11)</sup>. A primeira metanálise que avaliou a eficácia de PG em AR foi a de Daya<sup>(13)</sup>, demonstrando chance três vezes maior de evolução das gravidezes para além de 20 semanas no grupo tratado quando comparado ao controle. No entanto, os trabalhos incluídos na análise apresentavam inúmeras limitações.

Com um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em mulheres com história de três abortos recorrentes idiopáticos consecutivos, *Kumar et al.*<sup>(14)</sup> demonstraram que o risco de recorrência de um novo aborto foi 2,4 vezes maior no grupo tratado com placebo quando comparado ao grupo tratado com 20 mg/dia de didrogesterona, desde o diagnóstico de gravidez até a 20ª semana de gestação (OR: 2.4, IC 95% CI 1,3-5,9). As taxas de perdas para ambos os grupos foram de 16,8% e 6,9% ( $p=0.004$ ), respectivamente. Além disso, a idade gestacional no nascimento foi significativamente maior no grupo tratado quando comparado ao placebo ( $38.01 \pm 1.96$  X  $37.23 \pm 2.41$ ,  $p=0.002$ ).

Em 2013, *Haas et al.*<sup>(12)</sup> realizaram uma metanálise incluindo ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados comparando os resultados obstétricos de mulheres usando PG com os de mulheres recebendo placebo ou nenhum tratamento para prevenção do abortamento em geral. No subgrupo do aborto recorrente, algumas evidências apontam para o benefício dessa terapia (OR 0,39; 95% IC 0,21-0,72). Porém, os resultados dessa metanálise devem ser observados com cautela, devido à limitação metodológica dos estudos envolvidos.

Em 2015, uma metanálise<sup>(9)</sup> analisou três trabalhos<sup>(14-16)</sup> nos quais as participantes (509 mulheres com AR) usaram didrogesterona via oral desde o diagnóstico de gravidez. A taxa de aborto no grupo de mulheres tratadas com didrogesterona (10,5%) foi significativamente menor quando comparada à do grupo que recebeu placebo (23,5%) (OR: 0,29; IC 95% 0,13-0,65).

Em 2014, *Ghosh et al.*<sup>(17)</sup> compararam o tratamento de 20 mg/dia de didrogesterona oral com o de 300 mg/dia de progesterona micronizada via vaginal em pacientes com história de AR, e não houve diferença estatística entre os grupos quanto às taxas de abortamentos (8,0% versus 15,7%, respectivamente).

Recentemente, um importante ensaio randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado (PROMISE Trial)<sup>(18)</sup> foi realizado com o objetivo de se avaliar a eficácia da progesterona micronizada em aumentar as taxas de nascidos vivos e de sobrevivência neonatal de mulheres grávidas com história de três ou mais ARs espontâneos. Os autores analisaram 836 mulheres, divididas em grupo placebo (n=432) e grupo tratado com 400 mg 2x/dia de progesterona micronizada vaginal (n=404), a partir do momento em que o teste urinário de gravidez se tornou positivo até a 12ª semana. A análise dos dados coletados revelou que a taxa de nascidos vivos foi de 65,8% e 63,3% no grupo da progesterona e no grupo placebo, respectivamente (OR: 1,04; IC 95% 0,94-1,15), ou seja, a administração de progesterona não resultou em aumento significativo na taxa de nascidos vivos quando comparada ao uso do placebo.

A última metanálise publicada com o objetivo de investigar o efeito do uso de PG no primeiro trimestre sobre a incidência de aborto em mulheres com história de AR idiopático foi a de *Saccone et al.*<sup>(19)</sup>. Esses autores incluíram dez estudos, sendo oito deles duplo-cegos e controlados com placebo, incluindo o PROMISE Trial<sup>(18)</sup>. No total foram avaliadas 1.586 mulheres com história de AR, utilizando progesterona natural (dois estudos) ou outros PGs, tais como medroxiprogesterona, ciclopentil enol éter de progesterona, didrogesterona ou caproato de 17-hidroxiprogesterona (oito estudos). Os resultados encontrados foram bastante promissores: mulheres que receberam medicação no primeiro trimestre (antes da 16ª semana) tiveram menor risco de AR (OR: 0,72; IC 95% 0,53-0,97) e maior taxa de nascidos vivos (OR: 1,07; IC 95% 1,02-1,15). Não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos considerando outros desfechos como parto pré-termo (OR: 1,09; IC 95% 0,71-1,66), mortalidade neonatal (OR: 1,80; IC 95% 0,44-7,34) e anomalias genitais fetais (OR: 1,68; IC 95% 0,22-12,62). Mais uma vez, os resultados não foram suficientes para apontar o melhor tipo, dose ou via de administração de PG.

Não foram encontrados estudos de relevância que tenham utilizado PG intramuscular ou na forma de implantes para suplementação em casos de AR.

## TIPOS DE PROGESTAGÊNIO, DOSE E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

A progesterona e a didrogesterona são os agentes mais utilizados na atualidade e diferem em suas estruturas, propriedades farmacocinéticas e características de ligação a receptores. Em particular, a estrutura curvada da didrogesterona melhora a sua biodisponibilidade, especificidade e afinidade pelo receptor de PG, aumentando seus efeitos progestagênicos<sup>(20,21)</sup>. Por outro lado, a micronização da progesterona, realizada para aumentar sua absorção intestinal, superou parcialmente o problema de sua biodisponibilidade, ainda que existam extremas variabilidades em suas concentrações plasmáticas<sup>(10)</sup>. Além disso, os benefícios da didrogesterona podem ocorrer devido ao seu efeito prolongado, tendo esse progestagênio uma meia-vida média de 5-7 horas, enquanto a progesterona micronizada vaginal leva 4-5 horas para se difundir por todo o útero<sup>(22,23)</sup>.

Grande parte da progesterona administrada via oral é metabolizada na luz e na parede intestinal e no fígado, tornando-se ineficaz, mesmo na forma micronizada. A absorção ainda pode ser comprometida a depender da variabilidade interindividual das pacientes em relação ao tempo de esvaziamento gástrico e circulação enterohepática<sup>(11)</sup>.

A via vaginal é uma opção interessante, com mínimos efeitos colaterais. Ainda, o intervalo entre a administração e o pico de concentração da droga é geralmente ligeiramente menor via vaginal que após a administração da preparação micronizada oral. As concentrações plasmáticas na via vaginal exibem um perfil tipo platô, com uma concentração mais constante ao longo do tempo<sup>(24)</sup>. Essa via de administração pode ser desconfortável para algumas mulheres, especialmente se houver sangramento ou corrimento genital. Sem contar que a inserção vaginal da progesterona demanda interrupção das atividades diárias, busca de ambiente propício e períodos de repouso (15-20 minutos) por parte da usuária.

Outra via opcional de administração da progesterona é a retal. A absorção da droga por essa via pode ser bem variável e faltam evidências clínicas de boa qualidade que demonstrem os seus efeitos no endométrio. Ademais, a prevalência de tenesmo (35,1% versus 21,1%) e prurido retal (26,7% versus 2,8%) são maiores nessa via quando comparada à vaginal<sup>(25)</sup>.

Com relação às doses que devem ser utilizadas, existe uma ampla gama de regimes posológicos. As metanálises e diretrizes que apontam para o benefício do uso dessas drogas não deixam claras as doses que poderiam ser empregadas. A Tabela 1 resume as posologias utilizadas nos trabalhos mais relevantes.

## SEGURANÇA

Em 2008, a agência britânica de regulamentação de medicamentos declarou não haver preocupações de segurança significativas associadas ao uso de didrogesterona na gestação, tanto para a mãe como para o feto<sup>(27)</sup>.

Na metanálise de *Haas et al.*<sup>(12)</sup>, incluindo 14 estudos e 2.158 pacientes, foram avaliados possíveis efeitos adversos do uso de PG na prevenção do aborto e não foram encontradas diferenças entre os grupos tratado e controle, tanto na avaliação global (OR: 0,99; IC 95% 0,78-1,24) como nos subgrupos.

No maior estudo realizado com progesterona vaginal micronizada em AR, a análise secundária dos resultados não demonstrou diferenças entre os grupos com relação à gestação ectópica, feto morto, prematuridade, anomalias congênitas, resultados adversos e de sobrevida neonatal<sup>(18)</sup>.

**TABELA 1. ESQUEMAS POSOLÓGICOS DE PROGESTAGÊNIOS UTILIZADOS NO ABORTO RECORRENTE**

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	TRATAMENTO
El-Zibdeh 2005 <sup>(16)</sup>	Randomizado, aberto	10 mg (2x/dia) de didrogesterona, do diagnóstico de gestação até a 12 <sup>a</sup> semana + repouso e vitaminas versus apenas repouso e vitaminas
Kumar et al. 2014 <sup>(14)</sup>	Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	10 mg (2x/dia) de didrogesterona, do diagnóstico de gestação até a 20 <sup>a</sup> semana versus placebo versus cuidados de rotina
Ghosh et al. 2014 <sup>(17)</sup>	Randomizado, simples cego, controlado	10 mg (2x/dia) de didrogesterona versus 100 mg (3x/dia) de progesterona vaginal micronizada, do diagnóstico de gestação até 12 <sup>a</sup> semana versus controle
Coomarasamy et al. 2015 <sup>(18)</sup>	Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	400 mg (2x/dia) de progesterona vaginal micronizada, do diagnóstico de gestação até a 12 <sup>a</sup> semana versus placebo

mg= miligramas.

Schindler<sup>(26)</sup> aponta para a necessidade de doses maiores de didrogesterona na profilaxia de um novo aborto em pacientes com AR. Sugere a prescrição de 30 mg a 40 mg de didrogesterona após a ovulação ou em 1-5 dias após captação de oócitos (no caso de reprodução assistida), devendo ser mantida até a 37<sup>a</sup> semana.

Não foram encontrados trabalhos relevantes que versem sobre diversas posologias da progesterona micronizada vaginal.



A importância fisiológica da progesterona estimulou a realização de vários ensaios clínicos com o objetivo de avaliar o efeito de sua suplementação em mulheres com história de abortos recorrentes. Porém, esses estudos variam amplamente nas características das pacientes incluídas, nas doses e tipos de PG, em suas metodologias e desfechos escolhidos.

Até a metanálise de Daya<sup>(13)</sup>, que indica benefícios ao uso de PG no AR, a maioria dos estudos possuía casuística insuficiente para conclusões objetivas. As metanálises mais recentes<sup>(9,12,19)</sup> continuam com conclusões limitadas, inclusive pela inexistência de grandes estudos com metodologia adequada.

O maior estudo clínico, publicado em 2015, que avalia a progesterona vaginal micronizada<sup>(18)</sup>, foi negativo em seu desfecho principal. A diferença observada entre os resultados desse estudo e os dos anteriores pode ser parcialmente explicada pelos critérios de inclusão, idade gestacional de início do uso, duração da suplementação e o tipo e a dose da progesterona utilizada<sup>(27)</sup>.

O uso de um PG sintético, com uma boa farmacocinética e maior afinidade aos receptores, parece uma alternativa viável à progesterona natural. Os estudos com a didrogesterona no AR<sup>(14,16,17)</sup>, bem como sua metanálise específica,<sup>(9)</sup> apesar de ainda incluir um número pequeno de pacientes, apresenta resultados promissores.

Existem também evidências da ação dos PGs nas citocinas inflamatórias do fluido endocervical. *Alimohamadi et al.*<sup>(28)</sup>, em um ensaio clínico randomizado, observaram que houve uma diminuição significativa nas citocinas inflamatórias IFN e IL-10 com o uso da progesterona.

A via vaginal apresenta menos efeitos colaterais e permite maior biodisponibilidade da progesterona em tecidos uterinos, explicada por três hipóteses: difusão direta através de células vaginais ou por entre elas ao útero, absorção da droga por uma rede de linfáticos ligando a vagina superior ao útero ou por um sistema vascular parecido com o portal com transporte do PG do sistema venoso vaginal para o arterial uterino<sup>(22,29)</sup>. Contudo, é mais desconfortável e pode apresentar menos aderência em algumas pacientes.

O momento do início do tratamento, bem como o de sua duração, pode influenciar os resultados. Os estudos usam critérios diferentes. Alguns iniciam com o exame de gravidez positivo, antes de seis semanas<sup>(16,18)</sup> e outros apenas com a detecção do coração fetal<sup>(14)</sup>. A duração tem variado de 12 a 20 semanas<sup>(14,16-18)</sup>. Como é difícil o diagnóstico de insuficiência da fase lútea, é provável que o início precoce do PG, logo após a fecundação, possa estar associado a melhores resultados.

## CONCLUSÕES



A definição de AR não é consensual. A mais utilizada é a de três ou mais perdas sucessivas, contudo, a tendência atual é iniciar a investigação e tratamento após a segunda perda.

Os resultados gerais do uso de PG para prevenção de perdas em pacientes com AR são conflitantes e mais estudos, com padronização da metodologia, são necessários para se determinar a real eficácia dessas medicações, qual é o melhor tipo, dose e via de administração na eventualidade de seus benefícios.

Atualmente, não temos evidências consistentes para indicar o uso da progesterona vaginal micronizada no AR de causa desconhecida.

A didrogesterona oral, na dose de 10 mg duas ou três vezes ao dia, parece ser segura e apresentar bons resultados no AR, contudo, estudos com casuísticas maiores, duplos-cegos, placebo controlados ainda são necessários para garantir resultados mais claros.

## REFERÊNCIAS

1. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No. 150. May 2015. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(5):1258-67
2. Petrozza JC. Recurrent early pregnancy loss [Internet]. [cited 2017 Feb 7]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/260495-overview>
3. Recurrent Miscarriage, investigation and treatment of couples. (Greentop Guideline 17). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 99(1):63.
5. Kolte AM, Bernardi LA, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, Stephenson MD; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015; 30(3):495-8. Review.
6. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42(1):117-34.
7. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009 Spring; 2(2):76-83.
8. Dante G, Vaccaro V, Facchinetti F. Use of progestins during early pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013; 5(1):66-71.
9. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(6):422-30.
10. Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, Gerli S. Progesterone and pregnancy. *Curr Op Obstet Gynecol.* 2005; 17(6):598-600.
11. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016; 27(1):35-48.
12. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 31; (10):CD003511.

13. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96(3):275-80.
14. Kumar A, Beguin N, Prasat S, Aggarwal S, Sharma SH. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2014; 102(5):1357-1363.e3.
15. Freedman RS. Progesterone deficiency in pregnancy. *S Afr Obstet Gynecol.* 1970; 44:72-6.
16. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97(5):431-4.
17. Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B, Ganesh A. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(7):1871-6.
18. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2141-8.
19. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017; 107(2):430-438.e3
20. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003; 46 Suppl 1:S7-16.
21. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013; 34(2):171-208.
22. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. *Hum Reprod.* 1997; 12(5):1073-9.
23. Abbott B.V. Duphaston 10mg film-coated tablets summary of product characteristics; 2012.

- 24.** Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril.* 1999; 72(3):389–97.
- 25.** Aghsa MM, Rahmanpour H, Bagheri M, Davari-Tanha F, Nasr R. A randomized comparison of the efficacy, side effects and patient convenience between vaginal and rectal administration of Cyclogest® when used for luteal phase support in ICSI treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286(4):1049–54.
- 26.** Schindler AE. Present and future aspects of dydrogesterone in prevention or treatment of pregnancy disorders: an outlook. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 27(2):49-53.
- 27.** Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(2):97-106.
- 28.** Alimohamadi S, Javadian P, Gharedaghi MH, Javadian N, Alinia H, Khazardoust S, et al. Progesterone and threatened abortion: a randomized clinical trial on endocervical cytokine concentrations. *J Reprod Immunol.* 2013; 98(1-2):52-60.
- 29.** Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Dahmouh L, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril.* 1994; 62(3):485–90.

DUPHASTON® (didrogesterona) - MS. 1.0553.0347. VIA ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: indicado para o tratamento da: Deficiência de Progesterona tais como: dismenorria; endometriose; amenorria secundária; ciclos irregulares; sangramento uterino disfuncional, síndrome pré-menstrual; tratamento de aborto habitual ou ameaça de aborto; infertilidade devido a insuficiência lútea. **Terapia de Reposição Hormonal (TRH):** Para contrabalançar os efeitos do estrogênio isolado sobre o endométrio durante a TRH.

**CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; Neoplasia suspeita ou diagnosticada dependente de progestagênio (ex: meningioma); Sangramento vaginal não diagnosticado; Nos casos em que é contraindicado o uso de estrogênio mesmo que em combinação com a didrogesterona. **Este medicamento é contraindicado para uso por homens.**

**POSOLOGIA:** As doses, esquema de tratamento e duração do tratamento devem ser adaptados conforme a severidade da disfunção e a resposta clínica. Modo de usar: Tomar os comprimidos de DUPHASTON® com água; pode ser administrado com ou sem alimentos; Caso a paciente tenha que tomar mais de 1 comprimido, distribuí-lo uniformemente ao longo do dia. Terapia de Reposição Hormonal: em combinação com terapia estrogênica contínua, um comprimido de 10 mg de DUPHASTON® diariamente durante 14 dias consecutivos por ciclo de 28 dias; Em combinação com terapia estrogênica cíclica, um comprimido de 10 mg de diariamente durante os últimos 12 - 14 dias da terapia estrogênica. Se as biópsias endometriais ou ultrassom revelarem resposta inadequada à progesterona, deverão ser prescritos 20 mg de DUPHASTON®. Dismenorria: 10 mg duas vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo. Endometriose: 10 mg duas a três vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo ou continuamente. Amenorria secundária: Um estrogênio uma vez ao dia, do 1º ao 25º dia do ciclo, junto com 10 mg de DUPHASTON® duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. Ciclos irregulares: 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. Sangramento disfuncional (para deter o sangramento): 10 mg duas vezes ao dia por 5 a 7 dias. Sangramento disfuncional (para prevenir o sangramento): 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. Síndrome pré-menstrual: 10 mg duas vezes ao dia, do 11º ao 25º dia do ciclo. Ameaça de aborto: 40 mg de uma só vez, e então 10 mg a cada 8 horas até que os sintomas regredam. Aborto habitual: 10 mg duas vezes ao dia até a 20ª semana de gravidez. Infertilidade por deficiência lútea: 10 mg ao dia, do 14º ao 25º dia do ciclo. O tratamento deverá ser mantido por pelo menos 6 ciclos consecutivos. É recomendável continuar esse tratamento durante os primeiros meses de qualquer gravidez usando as doses indicadas para o aborto habitual. Não há evidências relevantes para o uso de didrogesterona antes do início da menstruação. A sua segurança e eficácia em adolescentes entre 12-18 anos de idade não foi estabelecida. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Antes de iniciar o tratamento com DUPHASTON® para sangramento anormal, a etiologia do sangramento deve ser esclarecida. Condições que necessitam acompanhamento médico: Porfiria; Depressão; Valores da função hepática anormais causados por doença hepática aguda ou crônica. Outras condições: DUPHASTON® contém lactose monidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento. As seguintes advertências e precauções aplicam-se quando se usa a didrogesterona em combinação com estrogênios para TRH: Veja também as "Advertências e Precauções" na bula do produto com estrogênio. Para o tratamento dos sintomas da pós-menopausa, a TRH deve ser iniciada somente para sintomas que afetarem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios deve ser realizada pelo menos anualmente, e a TRH deve ser continuada apenas se o benefício exceder o risco. Exame médico / Acompanhamento: Antes de iniciar a TRH ou quando seu uso é retomado após uma interrupção, deve-se realizar um histórico médico completo (incluindo histórico da família). Exame físico (incluindo exame ginecológico e de mamas) deve ser realizado conforme histórico, contraindicações e advertências para uso. Durante o tratamento são recomendados exames periódicos, cuja frequência e natureza são adaptadas individualmente. As mulheres devem ser informadas sobre quais alterações nas mamas devem ser relatadas para o seu médico. Exames apropriados de imagem, incluindo mamografia, devem ser realizados de acordo com as práticas atualmente aceitas, e modificadas para as necessidades médicas individuais de cada mulher. **PARA MAIORES INFORMAÇÕES CONSULTE A BULA DO PROFISSIONAL DISPONÍVEL NO SITE DA ANVISA SOBRE AS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES RELACIONADAS A:** Hiperplasia endometrial e carcinoma, Câncer de mama, Câncer de ovário, Tromboembolismo venoso (TEV), Doença arterial coronariana (DAC), Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, Fertilidade, Gravidez, Lactação e Efeitos na habilidade de conduzir veículos e operar máquinas. Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** o metabolismo da didrogesterona e DHD podem ser aumentados pelo uso concomitante de substâncias que sabidamente induzem enzimas CYP, tais como anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) e anti-infecciosos (por exemplo: rifampicina, rifabutin, nevirapina, efavirenz) e preparações à base de plantas contendo, por exemplo, Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*), sálvia ou Ginkgo biloba. Embora o ritonavir e nelfinavir sejam conhecidos como fortes inibidores da enzima citocromo, por outro lado apresentam propriedades indutoras quando utilizados concomitantemente com hormônios esteroides. Clinicamente, o aumento do metabolismo da didrogesterona pode levar a redução do efeito. Estudos "in vitro" mostraram que a didrogesterona e DHD não inibem ou induzem as enzimas CYP em drogas metabolizadas em concentrações clinicamente relevantes.

**REAÇÕES ADVERSAS:** enxaqueca / cefaleia, náusea, distúrbios menstruais e dor ou sensibilidade nas mamas. Reações comuns (≥1/100 e <1/10): Distúrbios do sistema nervoso: cefaleia ou enxaqueca; Distúrbios gastrointestinais: náusea; Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: distúrbios menstruais (incluindo metrorragia, menorrágia, oligo/amenorria, dismenorria e ciclos irregulares), dor ou sensibilidade nas mamas. Reações incomuns (≥1/1.000 e <1/100): Distúrbios psiquiátricos: humor deprimido; Distúrbios do sistema nervoso: tontura; Distúrbios gastrointestinais: vômito; Distúrbios hepatobiliares: função hepática anormal (com icterícia, astenia ou mal-estar, e dor abdominal); Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: dermatite alérgica (ex. rash, prurido e urticária); Investigações: aumento de peso. Reações raras (≥1/10.000 e <1/1.000): Neoplasias benignas, malignas, não especificadas (incluindo cistos e pólipos); aumento no tamanho de neoplasias dependentes de progestagênio (por exemplo, meningioma); Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia hemolítica; Distúrbios do sistema imunológico: hipersensibilidade. Distúrbios do sistema nervoso: sonolência; Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: angioedema\*. Distúrbios do sistema reprodutor e mamas: inchaço das mamas; Distúrbios gerais e de local de administração: edema. Reações adversas na população adolescente: é esperado que seja semelhante ao observado em adultos. Reações adversas que estão associadas ao tratamento de estrogênio-progestagênio: Câncer de mama, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, câncer de ovário, tromboembolismo venoso; Infarto do miocárdio, doença arterial coronariana, trombose venosa, acidente vascular cerebral isquêmico. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registrado e Importado por: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Rua Michigan, 735 – São Paulo – SP - CNPJ: 56.998.701/0001-16 - ABBOTT CENTER: 0800 703 1050. MB 01 (BU22)

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** 1. Podzolkova N et al. Didrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Nov 27;1-4. 2. Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral didrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2014 Nov;102(5):1357-1363. 3. El-Zibdeni MY, Yousef IT. Didrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009 Dec; 65 Suppl 1:S43-64. Pandian RU. The role of didrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 5. El-Zibdeni MY. Didrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Dec;97(5):431-4. 6. Gruber CJ, Huber JC. The role of didrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Dec;97(5):426-30. 7. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of didrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion.

\* Algeria, Angola, Austrália, Azerbaijão, Bielorrússia, Dinamarca, Alemanha, Índia, Líbano, Líbia, Mianmar, Países Baixos, Peru, Portugal, Rússia, Espanha, Sri Lanka, Sudão, Suécia, Síria, Taiwan, Zaire, Zimbábue, Noruega, Curaçao, Iran, Nova Zelândia, Turquia, Grécia, Benim, Paquistão, Gabão, Suriname, Indonésia, República da Coreia, Croácia, Trinidad & Tobago, Hong Kong, Macau, Emirados Árabes Unidos, Tailândia, Irlanda, Reino Unido, Arábia Saudita, Burkina Faso, Aruba, Jordânia, Costa do Marfim, República Tcheca, Eslováquia, Togo, Tunísia, Senegal, Mali, Filipinas, Camarões, Marrocos, Israel, Oman, Maurtânida, Kuwait, Bahrein, Singapura, Hungria, Congo, Maurício, Austrália, Malásia, África do Sul, Madagáscar, Uzbequistão, Paraguai, Nigéria, República da África Central, Argentina, Guatemala, Estónia, Venezuela, Egito, Vietnam, Geórgia, Yugoslávia, Equador, Kenya, Guiné, Bangladesh, Ucrânia, China, Nigéria, Chile, Kazaquistão, Yemen, Tanzânia, Polónia, Colômbia, Sérvia, Uganda, Brasil, Moldóvia, Tajiquistão, Mongólia, Namíbia, Kirguizistão, Gana, México, Arménia, Turcomenistão, Iraque, Palestina, Brunei Darussalam, Kurdistan.

**Material destinado exclusivamente para prescrever e dispensar de medicamentos, produzido em Janeiro de 2017**

Abbott Center  
Central de Relacionamento com o Cliente  
0800 703 1050  
abbottcenter@abbott.com  
WhatSAC – Abbott (Aplicativo disponível para Android e iOS)



# Duphaston®

didrogesterona 10mg

A saúde da mulher  
SOB A LUZ DA TECNOLOGIA



TECNOLOGIA  
EXCLUSIVA DISPONÍVEL  
EM MAIS DE  
100 PAÍSES<sup>1\*</sup>

## AMPLO HISTÓRICO CLÍNICO:



MAIS DE  
20 MILHÕES  
DE GRÁVIDAS<sup>1</sup>



MAIS DE  
94 MILHÕES  
DE PACIENTES<sup>1</sup>

PRESERVAÇÃO  
DA GRAVIDEZ EM

**93,1%**

DOS CASOS<sup>2</sup>

AMPLAMENTE ESTUDADA  
PARA **AMEAÇA DE ABORTO**  
**E ABORTO HABITUAL**<sup>3,4,5,6,7</sup>

**CONTRAINDICAÇÃO:** NEOPLASIA SUSPEITA OU DIAGNOSTICADA DEPENDENTE DE PROGESTAGÊNIO (EX: MENINGIOMA). **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** O METABOLISMO DA DIDROGESTERONA E DHD PODEM SER AUMENTADOS PELO USO CONCOMITANTE DE SUBSTÂNCIAS QUE SABIDAMENTE INDUZEM ENZIMAS CYP, COMO ALGUNS ANTICONVULSIVANTES E ANTI-INEFECCIOSOS.

 **Abbott**



FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES  
DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

APOIO



BRDU5TO170130