

# Prematuridade: prevenção e manejo baseados em evidência

**Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin**

Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia



Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo



# Introdução

**Nascimento entre 20 – 37 semanas de gestação**



American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



World Health Organization

**9 a 12%**

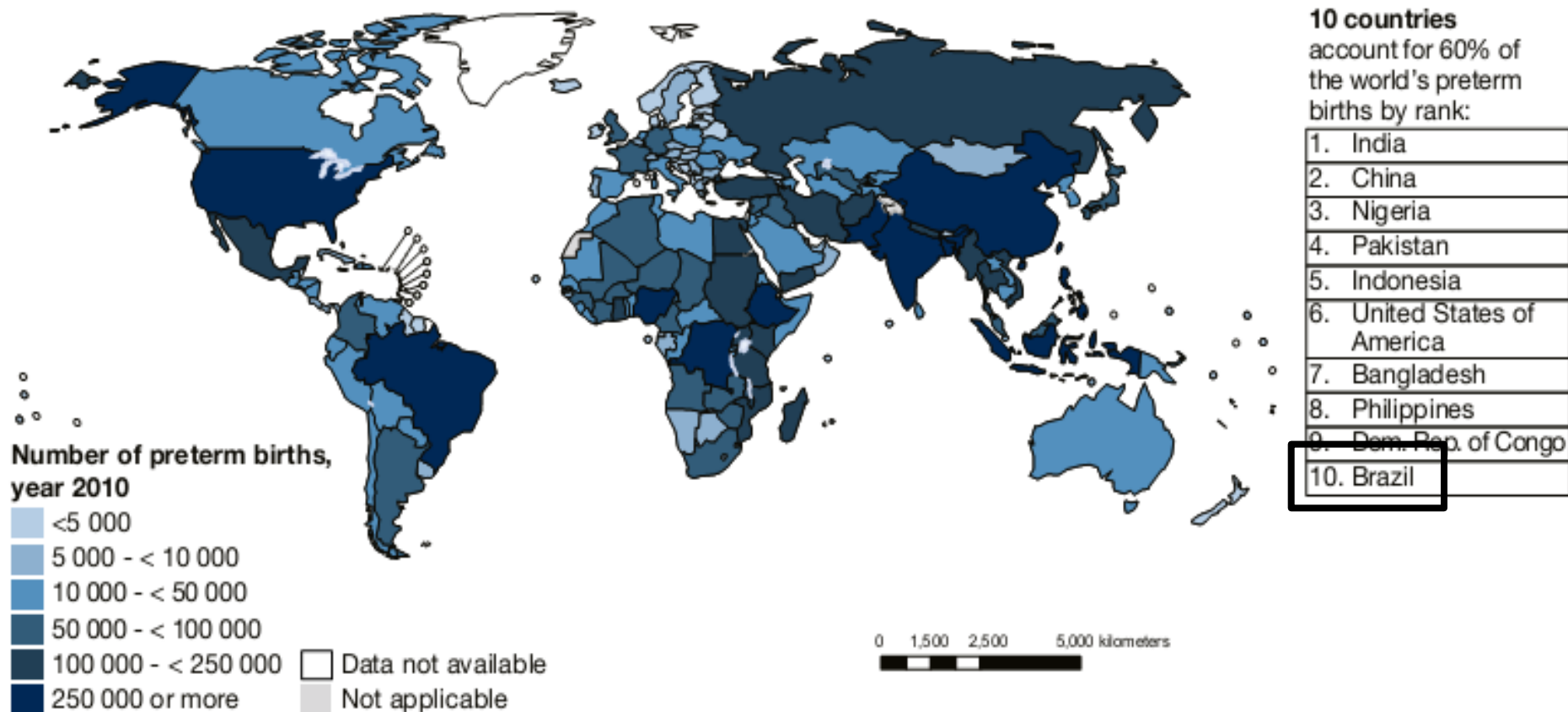
- Viabilidade fetal
- Sobrevivência de 50% dos RN mesmo que seja com cuidados intensivos neonatais

Blencowe et al., 2012; OMS, 2018

**24 semanas**



**Introdução**



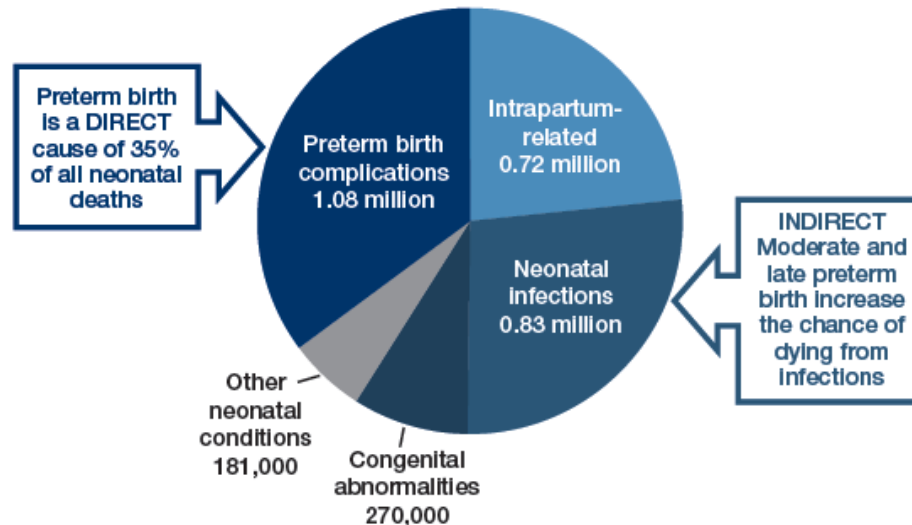
**15 milhões RNPT ao ano no mundo**

**OMS, 2012**



# Importância

- Problema social, econômico e de estratégia de saúde
- Principal causa de mortalidade neonatal

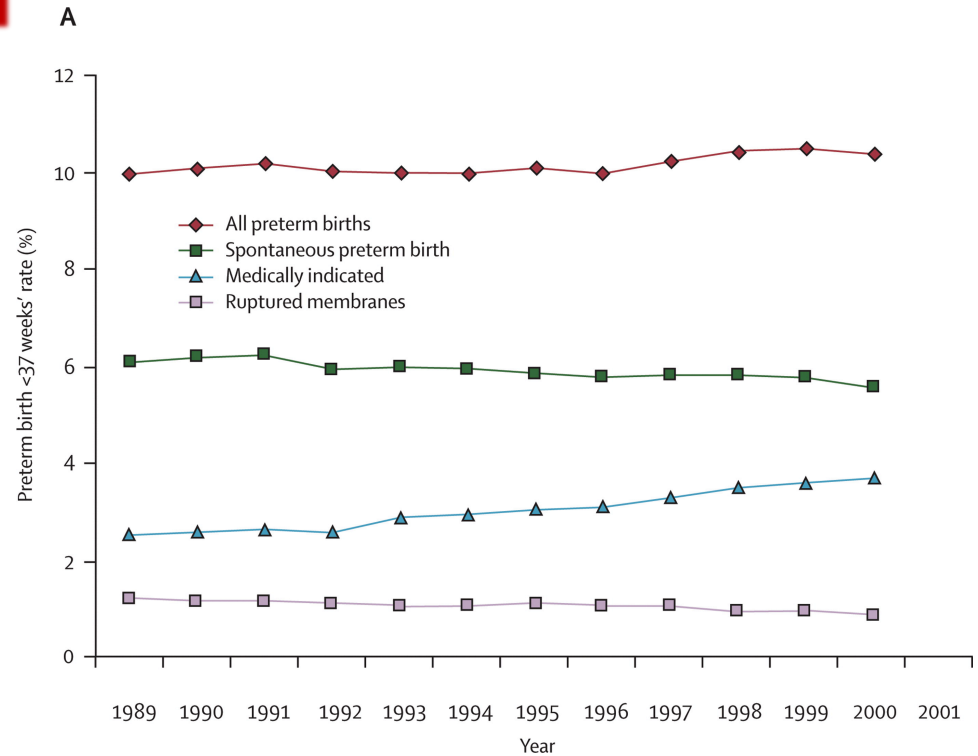
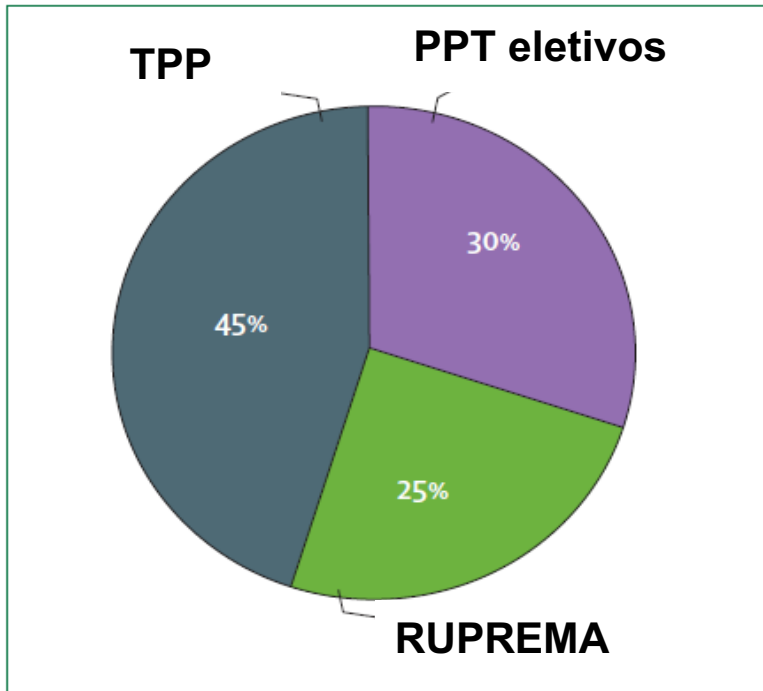


**Impacto sobre a família, sociedade e sistema de saúde**

Preterm birth is a risk factor for neonatal and postneonatal deaths  
At least 50% of all neonatal deaths are preterm

- Relevante morbidade nos sobreviventes: doenças crônicas pulmonares, CV, obesidade, déficits auditivos, visuais, paralisia cerebral, distúrbios cognitivos e comportamentais

## Etiologia eletiva - profilaxia

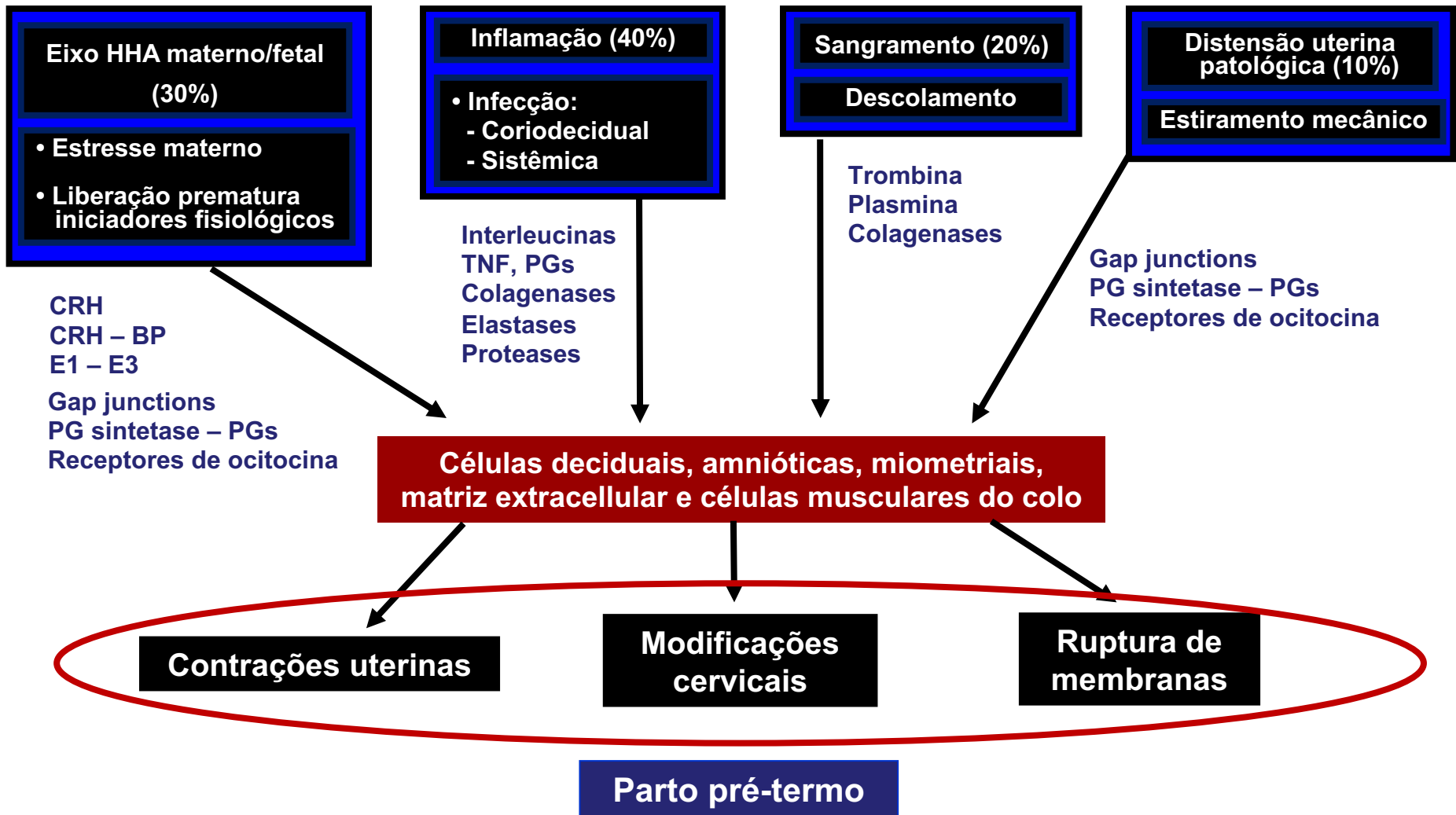


- Aconselhamento pré-concepcional / pré-natal de qualidade
- Controle de doenças maternas, obesidade
- Manejo adequado das condições de risco fetal
- Evitar prematuridade iatrogênica

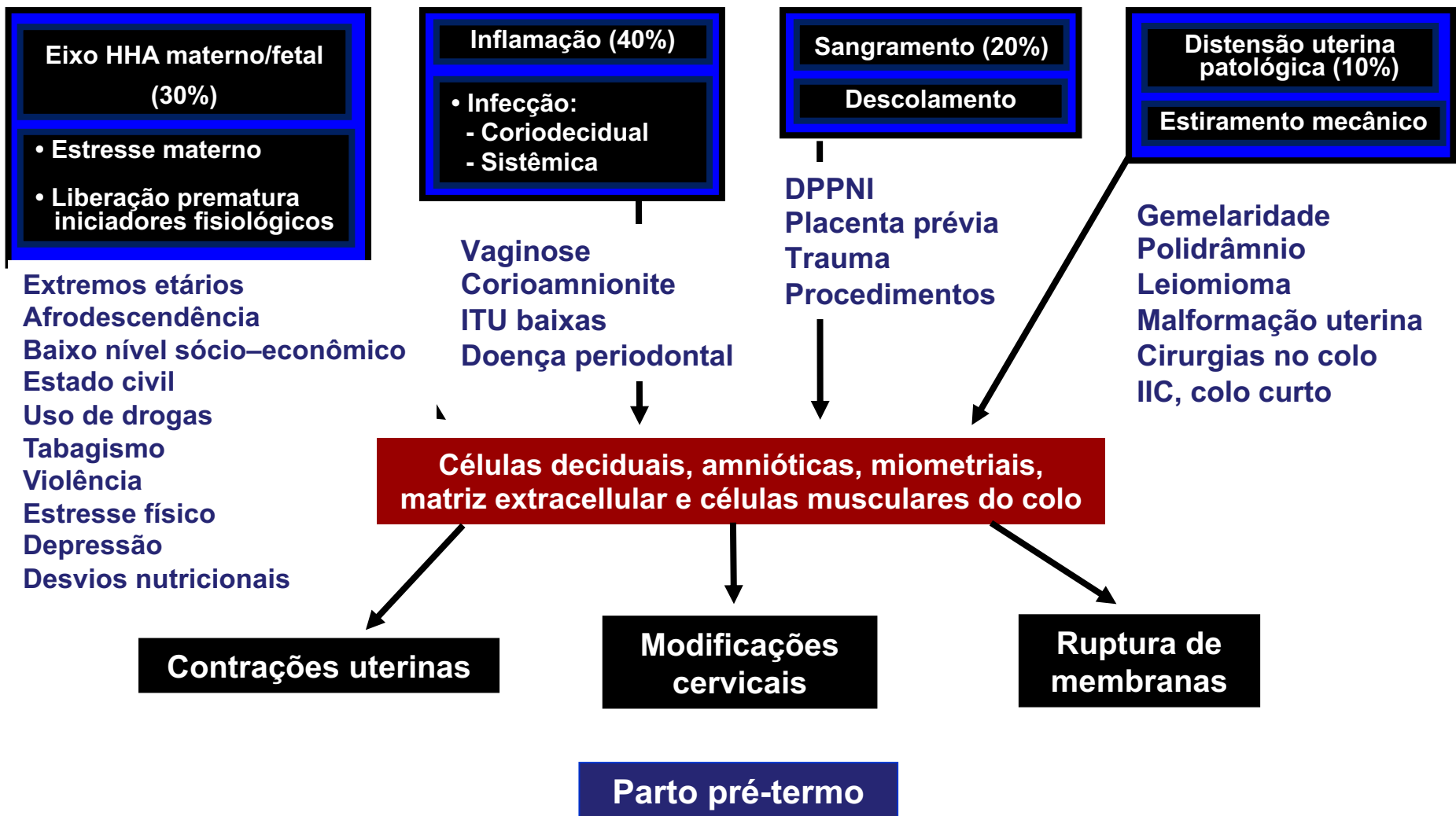
Ananth et al., 2005; Goldenberg et al., 2008 e 2012



## Etiologia – prematuridade espontânea

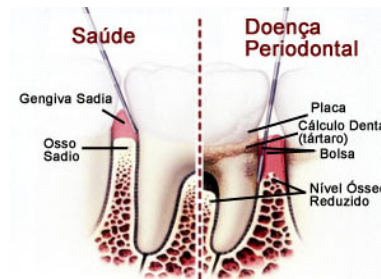
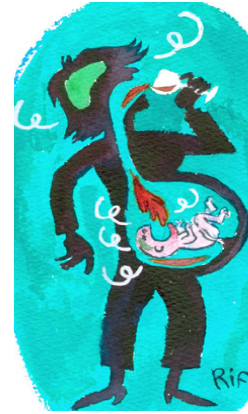


## Etiologia – fatores de risco



## Prevenção primária

- ↓ dos fatores de risco modificáveis
- Pré-natal multiprofissional
- Pré-natal de qualidade
- Uso criterioso da reprodução assistida
- Acesso universal das mulheres aos serviços de saúde

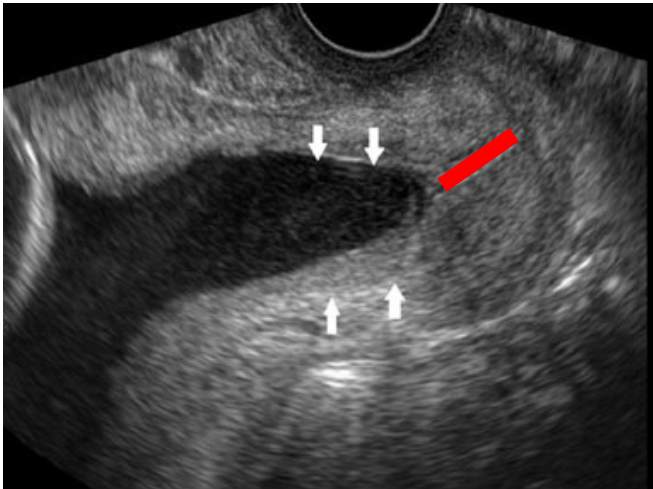
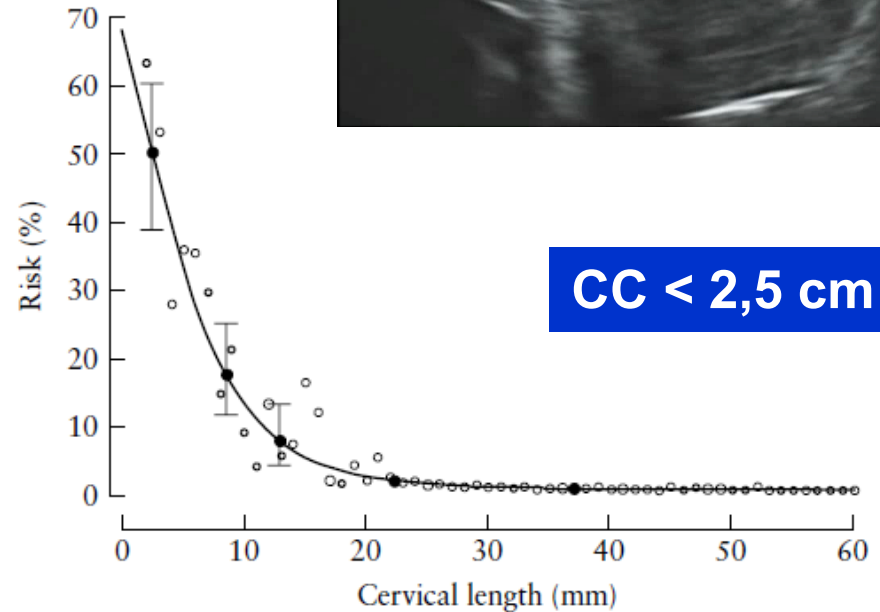
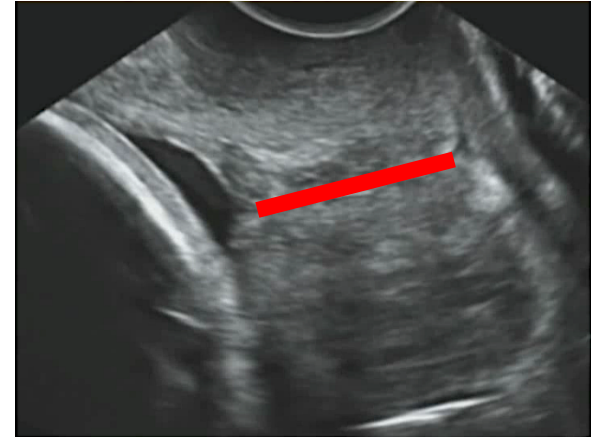
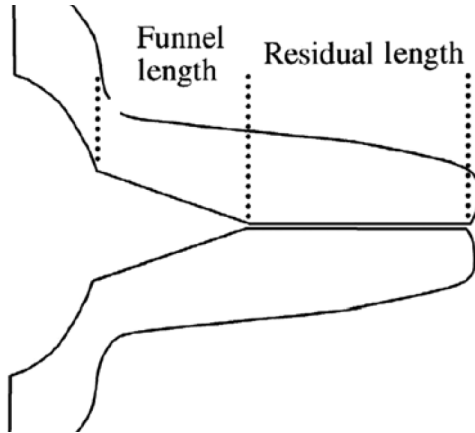


Goldenberg et al., 2012; OMS, 2012



## Prevenção primária

- Medida do comprimento do colo (20 – 24 sem)
- Risco de PPT é  $\downarrow$  proporcional ao CC



**Melhor preditor isolado de PPT**

## Prevenção primária

- Progesterona micronizada (200 ug/dia) para CC < 2,5 cm
  - Progesterona x placebo
    - ↓ PPT < 34 sem: 0,64 (0,45 – 0,90)
    - ↓ PPT < 28 sem: 0,59 (0,37 – 0,93)
    - ↓ SDRA: 0,49 (0,29 – 0,85)

**Vaginal**



Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq$  34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study

R. ROMERO\*†‡§, K. H. NICOLAIDES¶, A. CONDE-AGUDELO\*, J. M. O'BRIEN\*\* ,  
E. CETINGOZ††, E. DA FONSECA‡‡, G. W. CREASY§§ and S. S. HASSAN\*¶¶

- Progesterona x placebo ou não tratamento
  - ↓ PPT  $\leq$  34 sem: 0,66 (0,52 – 0,83)

Dodd et al., 2013; Romero et al., 2016



# Prematuridade: prevenção e manejo

Table 2 Effect of vaginal progesterone on the risk of preterm birth and adverse perinatal outcomes

Outcome	Trials (n <sup>refs</sup> )	Events (n)/Total (N)		Pooled RR (95% CI)	I <sup>2</sup> (%)	NNT (95% CI)
		Vaginal progesterone	Placebo			
<b>Primary outcome</b>						
Preterm birth $\leq$ 34 weeks or fetal death	5 <sup>44,48-51</sup>	90/498	131/476	0.66 (0.52-0.83)	0	11 (8-21)
<b>Secondary outcome</b>						
Preterm birth < 34 weeks	4 <sup>48-51</sup>	53/365	88/358	0.60 (0.44-0.82)	0	10 (7-23)
Spontaneous preterm birth < 34 weeks	4 <sup>48-51</sup>	43/365	69/358	0.63 (0.44-0.88)	0	14 (9-43)
Preterm birth < 37 weeks	4 <sup>48-51</sup>	127/365	141/358	0.89 (0.74-1.08)	0	—
Preterm birth < 36 weeks	4 <sup>48-51</sup>	93/365	117/358	0.79 (0.63-0.99)	0	15 (8-306)
Preterm birth < 35 weeks	4 <sup>48-51</sup>	67/365	100/358	0.67 (0.51-0.87)	0	11 (7-28)
Preterm birth < 33 weeks	4 <sup>48-51</sup>	41/365	72/358	0.56 (0.40-0.80)	0	11 (8-25)
Preterm birth < 32 weeks	4 <sup>48-51</sup>	35/365	62/358	0.56 (0.38-0.82)	0	13 (9-32)
Preterm birth < 30 weeks	4 <sup>48-51</sup>	27/365	46/358	0.59 (0.37-0.92)	0	19 (12-97)
Preterm birth < 28 weeks	4 <sup>48-51</sup>	20/365	39/358	0.51 (0.31-0.85)	0	19 (13-61)
Respiratory distress syndrome	4 <sup>48-51</sup>	17/365	37/358	0.47 (0.27-0.81)	0	18 (13-51)
Necrotizing enterocolitis	4 <sup>48-51</sup>	5/365	6/358	0.88 (0.29-2.62)	0	—
Intraventricular hemorrhage	4 <sup>48-51</sup>	5/365	7/358	0.68 (0.22-2.13)	0	—
Proven neonatal sepsis	4 <sup>48-51</sup>	11/365	14/358	0.80 (0.37-1.74)	0	—
Retinopathy of prematurity	4 <sup>48-51</sup>	5/365	3/358	1.51 (0.40-5.69)	0	—
Fetal death	4 <sup>48-51</sup>	6/365	7/358	0.82 (0.28-2.40)	0	—
Neonatal death	4 <sup>48-51</sup>	6/365	11/358	0.53 (0.20-1.39)	0	—
Perinatal death	4 <sup>48-51</sup>	12/365	18/358	0.64 (0.31-1.31)	0	—
Composite neonatal morbidity/mortality*	4 <sup>48-51</sup>	29/365	49/358	0.59 (0.38-0.91)	0	18 (12-81)
Birth weight < 1500 g	4 <sup>48-51</sup>	28/364	53/355	0.52 (0.34-0.81)	0	14 (10-55)
Birth weight < 2500 g	4 <sup>48-51</sup>	102/364	117/355	0.86 (0.69-1.07)	0	—
Admission to NICU	4 <sup>48-51</sup>	59/365	87/358	0.67 (0.50-0.91)	0	12 (8-46)
Mechanical ventilation	4 <sup>48-51</sup>	28/365	43/358	0.65 (0.41-1.01)	0	—

Romero et al., 2016

Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data

Romero et al., 2017

■ Progesterona x placebo ou não tratamento

■ ↓ PPT ≤ 34 sem: 0,71 (0,56 – 0,91)

**NNT: 6**

Table 4 Effect of vaginal progesterone on the risk of adverse perinatal outcomes

Outcome	Trials (n <sup>refs</sup> )	Events (n)/Total (N)		Pooled RR (95% CI)		I <sup>2</sup> (%)	NNT (95% CI)
		Vaginal progesterone	Placebo/no treatment	Assuming independence between twins	Adjustment for non-independence between twins		
Respiratory distress syndrome	6 <sup>64-69</sup>	102/311	131/280	0.67 (0.55-0.82)	0.70 (0.56-0.89)	0	6 (4-16)
Necrotizing enterocolitis	5 <sup>64-68</sup>	1/82	0/68	1.00 (0.04-22.43)	1.07 (0.05-22.25)	NA	—
Intraventricular hemorrhage	5 <sup>64-68</sup>	2/80	2/68	0.93 (0.15-5.75)	1.47 (0.22-9.63)	0	—
Proven neonatal sepsis	5 <sup>64-68</sup>	4/80	7/68	0.44 (0.13-1.46)	0.59 (0.18-1.93)	0	—
Retinopathy of prematurity	5 <sup>64-68</sup>	1/80	1/68	0.42 (0.07-2.56)	0.45 (0.08-2.59)	17	—
Fetal death	6 <sup>64-69</sup>	9/318	9/288	0.57 (0.23-1.42)	0.68 (0.26-1.84)	0	—
Neonatal death	6 <sup>64-69</sup>	34/318	63/288	0.50 (0.34-0.71)	0.53 (0.35-0.81)	25	8 (5-19)
Perinatal death	6 <sup>64-69</sup>	43/318	72/288	0.51 (0.36-0.70)	0.58 (0.39-0.84)	24	7 (5-20)
Composite neonatal morbidity/mortality*	5 <sup>64-68</sup>	23/84	28/70	0.57 (0.36-0.93)	0.61 (0.34-0.98)	0	6 (3-109)
Birth weight < 1500 g	6 <sup>64-69</sup>	48/315	73/280	0.52 (0.38-0.72)	0.53 (0.35-0.80)	17	7 (5-17)
Birth weight < 2500 g	6 <sup>64-69</sup>	244/315	223/280	0.97 (0.89-1.06)	0.99 (0.89-1.10)	0	—
Admission to the NICU	6 <sup>64-69</sup>	211/315	209/282	0.92 (0.83-1.02)	0.95 (0.84-1.08)	0	—
Mechanical ventilation	6 <sup>64-69</sup>	49/311	76/280	0.52 (0.37-0.71)	0.54 (0.36-0.81)	0	7 (5-17)

# Prevenção secundária

## ■ Mulheres com PPT prévio: progesterona micronizada (200 ug/dia)

Comparison 1. Progesterone versus placebo/no treatment: previous history spontaneous preterm birth (singletons)

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Perinatal mortality	6	1453	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.50 [0.33, 0.75]
2 Preterm birth less than 34 weeks	5	602	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.31 [0.14, 0.69]
3 Preterm birth less than 37 weeks	10	1750	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.55 [0.42, 0.74]
9 Infant birthweight less than 2500 g	4	692	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.58 [0.42, 0.79]
11 Use of assisted ventilation	3	633	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.40 [0.18, 0.90]
16 Necrotising enterocolitis	3	1170	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.30 [0.10, 0.89]
20 Neonatal death	6	1453	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.45 [0.27, 0.76]
31 Pregnancy prolongation (weeks)	1	148	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	4.47 [2.15, 6.79]
33 Admission to neonatal intensive care unit	3	389	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.24 [0.14, 0.40]

Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review)

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

## Progesterona desde início da gestação

Dodd et al., 2013



## Prevenção secundária

- Mulheres com IIC: cerclagem ao término do 1º trimestre
  - ↓ PPT < 34 semanas: 0,77 (0,66 – 0,89)

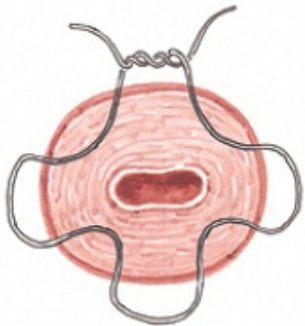
≥ 1 perdas de 2º trimestre + dilatação cervical indolor sem trabalho de parto ou descolamento placentário



Cerclagem bem sucedida em gestação anterior

Alfirevic et al., 2017

Detecção de dilatação cervical indolor no 2º trimestre



- Mulheres com PPT prévio < 34 semanas
  - Progesterona
  - US TV entre 16 – 24 semanas
  - Cerclagem se CC encurtar < 2,5 cm



Gestação única

ACOG et al., 2014; Alfirevic et al., 2017; Medley et al., 2018



## Prevenção secundária

- Para que grupo o pessário está indicado?
  - Pessário X expectante
  - RCT multicêntrico: não ↓
    - PPT < 34 semanas
    - Óbito perinatal, resultado adverso neonatal, admissão ao CTI

## Gestações únicas



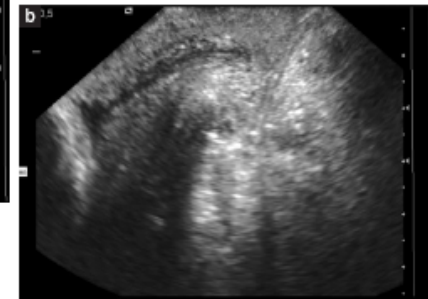
Dor na inserção, ↑ conteúdo vaginal

## Prevenção secundária

### Gestações gemelares

- Pessário X expectante (PECEP – twins)
- Colo curto < 2,5 cm (n=137)
  - ↓ PPT < 34 semanas e RN de baixo peso (< 2500 gramas)
  - não ↓ morbidade composta e mortalidade neonatal
- Colo curto < 2,5 cm ou < 3,0 cm
  - Não ↓ PPT < 34 semanas
  - não ↓ morbidade composta e mortalidade neonatal
- Indicações – controversas
  - PPT prévio com colo curto??
  - Conização??
  - Gemelar??

↑ conteúdo vaginal



Goya et al., 2016; Nicolaidis et al., 2016; Berghella et al., 2017



## Prevenção terciária

## Tocólise

### ■ Critérios:

- **contrações dolorosas regulares e remodelagem de colo**
- **24 – 34 semanas**
- **boa vitalidade materna e fetal**
- **bolsa íntegra e sem sinais de corioamnionite**

### ■ Objetivos:

- **prolongar gestação em 2 – 7 dias (uso de corticosteroides)**
- **prolongar a gravidez enquanto trata causa**
- **transferência para instituição de referência**

### ■ Droga de escolha

- **Ação no miométrio, eficácia, efeitos adverso, segurança, facilidade de administração e custo**

**Goya et al., 2016; Nicolaidis et al., 2016; Berghella et al., 2017; Medley et al., 2018**



# Prevenção terciária

Prescrição *off-label*

**Terbutalina**

beta-mimetic drugs

beta-adrenergic receptor

adenylate cyclase

cGMP

contractility ↓

cAMP

myosin light chain kinase

ATP

Ca<sup>2+</sup>-calmodulin complex

Ca<sup>2+</sup>

Ca<sup>2+</sup>-channel

calcium-channel blockers, magnesium

prostaglandin receptor

prostaglandin

inositol phosphate

oxytocin

oxytocin receptor

oxytocin receptor antagonists

**Nifedipina**

**Diclofenaco**

COX inhibitors

arachidonic acid

**Atosiban**

Não há estudos placebo controlados na tocolise aguda



## Redução MM neonatal

### ■ Corticosteroides:

- 24 – 34 semanas
- ↓ hemorragias, ECN e SDRA
- ↓ mortalidade perinatal
- potencializa efeito do surfactante exógeno

12 mg IM/dia, por dois dias  
Acetato + fosfato de betametasona

Efeito em 24h, persistindo por 7d

**NNT: 11 - 22**

Crowley, 2000; Vinukonda et al., 2010; Roberts et al., 2017; OMS, 2015;  
Medley et al., 2018

### ■ Sulfato de magnésio:

- neuroproteção SNC fetal
- ↓ paralisia cerebral e disfunção motora grave
- IG < 32 semanas, 30' antes do parto

5g ataque + 1g/hora

**NNT: 52**

Doyle et al., 2009; ACOG, 2010; SOGC, 2011; OMS, 2015; Medley et al., 2018



## Redução MM neonatal

- Profilaxia da sepse precoce:
  - Rastreio entre 35 – 37 sem
  - Populações de risco para PPT
  - *Streptococcus* do grupo B (*S. agalactiae*)
  - Swab positivo
  - UC positiva, sepse neonatal em RN prévio
  - ↓ mortalidade perinatal
  - Fatores de risco
    - RM > 18h
    - Febre intraparto
    - PPT < 37 sem
  - 4h antes do parto

não precisa swab

Penicilina cristalina

5 milhões UI ataque +

2,5 milhões 4/4h

NNT: 60



# Muito obrigada pela atenção!

## **Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin**

Professora Doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

(dralemar@uol.com.br)



**Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo**

