

CONGRESSO SULBRASILEIRO DE GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA

FLORIANÓPOLIS- 2018

PROGESTÁGENOS NA AMEAÇA DE ABORTO
E
ABORTO DE REPETIÇÃO

CESAR A. CORNEL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
EMBRYO CENTRO DE REPRODUÇÃO HUMANA

Abortamento Recorrente

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine

Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion

Fertility and Sterility -VOL. 98 NO. 5 / NOVEMBER 2012

On behalf of ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP).

Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage

Eric Jauniaux^{1, 5}, Roy G. Farquharson², Ole B. Christiansen³ and Niek Exalto⁴

Human reproduction

Relatório n 59 da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS)
Publicado no DOU em Julho de 2013

Abortamento Recorrente

3 ou mais perdas fetais consecutivas antes de 20 semanas de gestação (OMS)

Perdas em 15% 25% das gestações conhecidas

Perda recorrente em aproximadamente 3% das gestações

Prevalência de 1% dos casais inférteis (Berry et al., 1995)

Risco aumenta com a idade materna (Brigham et al., 1999; Andersen et al., 2000)

Maioria das perdas gestacionais antes de 10 sem estão relacionadas com aneuploidias

Uma gestação bem sucedida não altera o prognóstico (Clifford et al., 1997)

Idade materna e número de perdas fetais são os principais fatores na escolha da investigação e tratamento

Abortamento Recorrente

On behalf of ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP).

Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage

Eric Jauniaux^{1, 5} Roy G. Farquharson² Ole B. Christiansen³ and Niek Exalto⁴

Human reproduction

A diagnosis of Recurrent Pregnancy Loss (RPL) could be considered after the loss of two or more pregnancies.

Abortamento Recorrente

Anomalias cromossômicas (50%)

endócrinas

trombofilias

Anomalias uterinas

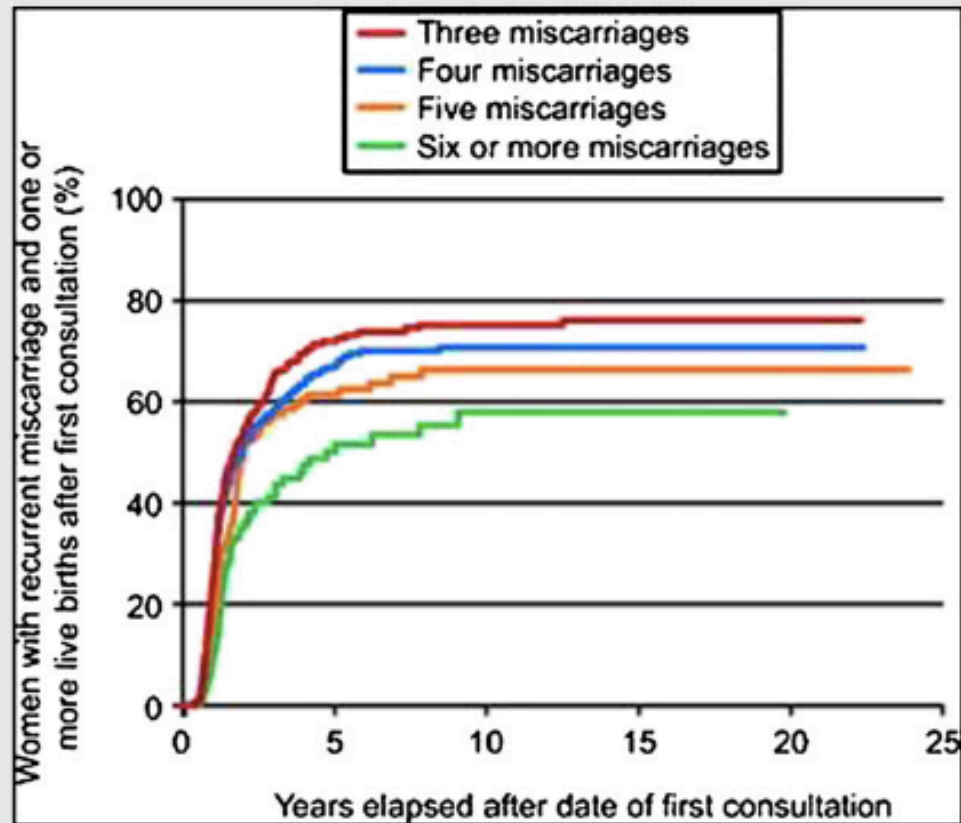
imunológicas

Em muitos casos são multifatoriais.

60% PF em casais com 2-4 abortos são cromossomicamente anormais
(Ogasawara, 2000)

76% dos embriões anormais em pacientes com => 3 abortos
(pellicer, 1999)

FIGURE 1



Kaplan-Meier plot showing percentage of women in the recurrent miscarriage cohort who have had at least one live birth after first consultation by number of miscarriages before first consultation. (Lund et al. Recurrent miscarriage and prognosis for live birth. *Obstet Gynecol* 2012.)

Practice Committee. Recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2012.

Kaplan-Meier, FS, 2012

Fator Masculino

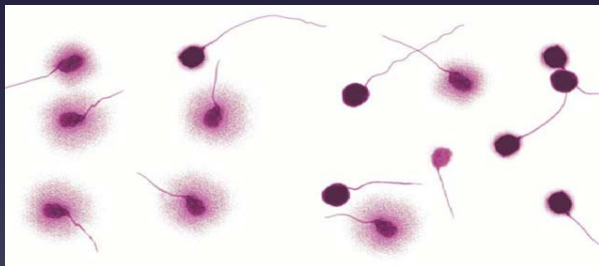
Índice de fragmentação do DNA

Especies reativas – aumento do processo oxidativo

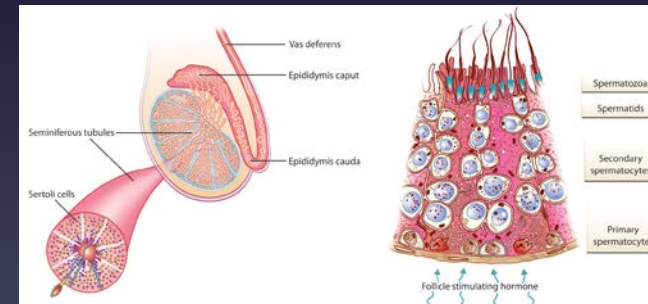
acima de 30%

Diminuição da taxa de gravidez e implantação embrionária em RA
Aumento da taxa de abortamentos

Idade
Tabagismo
Diabetes
Obesidade
Varicocele
QT



Isabel Pons & Rosa Cercas & Celia Villas & Cristina Braña &
Sylvia Fernández-Shaw J Assist Reprod Genet



adaptação: Sperm Transport and Maturation
Deborah M Spaine, Sandro C Esteves

1. Risk factors for recurrent pregnancy loss

KEY QUESTION: WHAT ARE THE KNOWN RISK FACTORS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS?

Evidence

Female age

An association between advanced female age and RPL has been consistently shown in several studies. Based on 2 cohorts (n=119+165), Cauchi and colleagues concluded that female age less than 30 years correlated significantly with success rate in subsequent pregnancy in women with RPL and that female age above 30 years is a risk factor for pregnancy loss in women with RPL ([Cauchi et al., 1991](#)).

A descriptive cohort study assessing the chance of live birth in 987 RPL couples during a 5-year follow-up period found a significant decrease in the chance of live birth with increasing female age ([Lund et al., 2012](#)).

In a cohort study investigating factors associated with PL in 696 women with RPL, and a female age ≥ 35 years was found to double the risk of another PL, compared to women < 35 years (OR 1.99; 95% CI 1.45-2.73) ([Lo et al., 2012](#)).

In an epidemiological study in Scotland (n=151,021) the risk of miscarriage increased dramatically after the age of 30, irrespective of previous obstetric history ([Bhattacharya et al., 2010](#)).

cromossomopatias

Idade materna

< 30 anos - 20% de gravidez por ciclo

40 anos – 5% de gravidez por ciclo

RISCO DE ABORTAMENTO

| IDADE MATERNA | % ABORTOS |
|---------------|-----------|
| 15-29 | 10% |
| 30-34 | 12% |
| 35-39 | 18% |
| 40-44 | 34% |
| > 45 | 53% |

Diagnóstico Genético Pré-Implantacional

FISH – hibridação por imunofluorescencia

aCGH – comparative genomic hibridation - isolamento do DNA

NSG – next- generation sequencing - amplificação do genoma

24 cromossomas avaliados (22 autossomicos e 2 sexuais)



Biópsia Embrionária



Diagnóstico Genético Pré- Implantacional

42 pacientes (37,2 anos) \geq 2 abortos

Espectativa de novo abortamento = 37%

Após PGD = 9%

58 pacientes 37 anos) \geq 3 abortos

Previamente = 87%

Expectativa de novo aborto = 36,5%

Após PGD = 16,7%

Brigham et al. 1999.

Aborto após PGD

| Idade materna | ciclo | expectativa de aborto | % após PGD |
|--------------------|-------|-----------------------|------------|
| < 35 anos | 78 | 26% | 10% |
| >= 35 anos | 202 | 39% | 13% |
| Garrisi e al. 2009 | | | |

Aborto após aCGH (comparative genome hibridation)

| Idade materna | ciclo | expectativa de aborto | % após aCGH |
|--------------------|-------|-----------------------|-------------|
| < 35 anos | 22 | 26,2% | 9,1% |
| >= 35 anos | 57 | 38,1% | 7,0% |
| Garrisi e al. 2011 | | | |

Anomalias Mullerianas

Aplasias completas ou incompletas



Agenesia uterina
Utero unicorno

Falhas de fusão dos Ductos de Muller
10 -12 semana

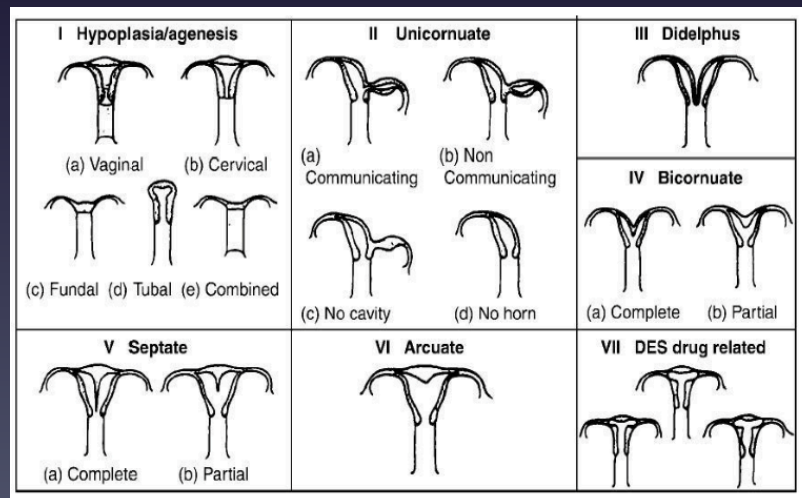


Utero didelfo
Uetro bicorno bicervical
Utero bicorno unicervical

Falhas de reabsorção do septo intermulleriano
13-17 semana



Septo total ou parcial
Corporal ou cervical



Anomalias mullerianas

1 para cada 594 mulheres férteis (0,17%)

1 para cada 29 mulheres inférteis (3,5%)

Prevalencia na população geral 1 para cada 201 mulheres (0,50%)

utero arqueado 7%

Uteroseptado 34%

Utero bicornio 39%

Uterodidelfo 11%

Hipo/aplasias 4%

Utero unicornio 5%



Trombofilias

Critérios para investigação

3 ou mais perdas fetais antes de 10 semanas

1 ou mais perdas fetais após 10 semanas com feto morfollogicamente normal

1 ou mais partos com $<$ ou $=$ a 34 semanas com pre-eclampsia ou insuficiência placentária

adquiridas

SAF

aCL

AL

hereditárias

Fator V Leiden

Protrombina gene G20210A

Prot S

Prot C

Endócrinas

Hipotireoidismo?

Diabetes?

Custo/benefício recomenda investigação
(Christiansen et al., 2005)

Obesidade

(Lashen et al., 2004).

Obesidade e PCO

(Fedorcsak et al., 2000; Bellver et al., 2003).

hiperandrogenismo

Deficiencia luteal

hiperprolactinemia

PROGESTERONA

Receptividade Endometrial – implantação embrionária (janela de implantação)

Ameaça de aborto - deficiência luteal

Aborto de Repetição – deficiência luteal

Pacientes em Rep. Assistida

Ciclos estimulados em baixa complexidade

Ciclos espontâneos

PROGESTERONA

Receptividade Endometrial – implantação embrionária (janela de implantação)

quando iniciar?
dose necessária
por quanto tempo?

Dia da coleta de óvulos
Até BHCG positivo
Continuar até 12 sem

Pacientes em Rep. Assistida

Ciclos estimulados em baixa complexidade

Ciclos espontâneos

PROGESTERONA

Ameaça de aborto - deficiência luteal

quando iniciar?
até quando?
dose necessária

Após o pico do LH ou injeção de HCG
Até 12 semanas
200 – 600 mg /dia

Pacientes em Rep. Assistida

Ciclos estimulados em baixa complexidade

Ciclos espontâneos

PROGESTERONA

Aborto de repetição - deficiência luteal

quando iniciar?
até quando?
dose necessária

Após o pico do LH ou injeção de HCG
Até 12 semanas
200 – 600 mg /dia

Pacientes em Rep. Assistida

Ciclos estimulados em baixa complexidade

Ciclos espontâneos

UTROGESTAN

FARMOQUIMICA

UTROGESTAN®

progesterona

USO ADULTO

-COMPOSIÇÃO:

Cada cápsula contém:

Progesterona..... 200mg

Excipientes: Lecitina de soja, Óleo de amendoim.... q.s.p. 1 cápsula.

O uso de progesterona deve ficar restrito aos casos de deficiência do corpo lúteo. Utrogestan® só deve ser usado na gravidez durante o primeiro trimestre e somente por via vaginal.

Utrogestan® não é um tratamento para ameaça de parto prematuro. O uso da progesterona micronizada durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez pode levar ao desenvolvimento de icterícia colestática de gravidez ou doenças hepatocelulares. Além dessa situação, nenhuma toxicidade hepática em particular foi observada durante o uso da progesterona micronizada, amplamente difundida na Europa desde 1980, inclusive no primeiro trimestre de

Suporte de progesterona durante a insuficiência ovariana ou carência ovariana completa de mulheres com diminuição da função ovariana (doação oócito).

O regime de tratamento (como um complemento para a terapia adequada de estrogênio) é o seguinte:

200 mg de progesterona micronizada do 13º ao 25º dia do ciclo, em uma ou divididos em duas doses e, em seguida;

Do 26º dia do ciclo ou no caso de gravidez, esta dose pode ser elevada para o máximo de 600 mg por dia divididos em 3 doses.

Esta dosagem será continuada até o 60º dia e, por conseguinte, não posteriormente à 12ª semana de gravidez.

Suplementação da fase lútea (segunda fase do ciclo menstrual) durante ciclos de fertilização in vitro:

A dosagem recomendada é de 400 a 600 mg por dia, divididos em duas a três doses, do dia da injeção HCG até a 12ª semana de gravidez.

Suplementação da fase lútea (segunda fase do ciclo menstrual) durante ciclos espontâneos ou induzidos, em caso de subfertilidade ou esterilidade primária ou secundária particularmente devido à anovulação: a dosagem recomendada é de 200 a 400 mg por dia, divididos em duas doses, a partir do 17º dia do ciclo, durante 10 dias.

O tratamento será rapidamente reiniciado se a menstruação não ocorrer novamente e, sendo diagnosticada uma gravidez, até a 12ª semana desta.

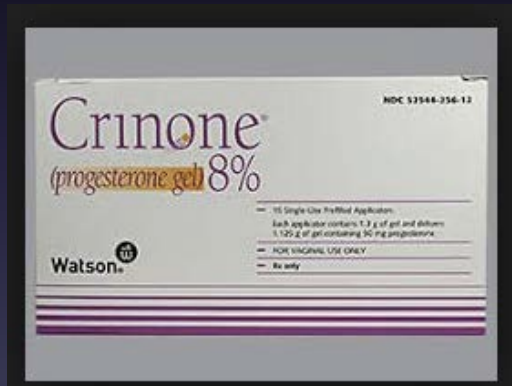
Ameaça de aborto precoce ou prevenção de aborto comum devido à insuficiência lútea: a dosagem recomendada é de 200 a 400 mg por dia divididos em duas doses até a 12ª semana de gravidez.



Crinone - Bula para o Paciente

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Crinone® 8% progesterona gel vaginal é utilizado no tratamento da infertilidade causada por níveis inadequados do hormônio feminino progesterona durante o ciclo menstrual. É também utilizado durante a fertilização in vitro quando a infertilidade, em mulheres que possuem ciclos menstruais normais, possa ser devido a problemas nas trompas ou no útero. Às vezes pode não haver uma causa aparente para a infertilidade.





- Menstruação dolorosa;
- [Endometriose](#) (crescimento fora do padrão do tecido que forra a parte interna do útero);
- Interrupção da menstruação antes da [menopausa](#);
- Ciclos menstruais irregulares;
- Fluxo menstrual muito intenso ou que ocorre entre uma menstruação e outra;
- Síndrome pré-menstrual ([TPM](#));
- Redução do risco de aborto (ameaça de aborto ou aborto habitual);
- Infertilidade devido aos baixos níveis de [progesterona](#).

Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis

Katherine A. Green, M.D.,^a Jessica R. Zolton, D.O.,^a Sophia M. V. Schermerhorn, B.S.,^b Terrence D. Lewis, M.D., Ph.D.,^{a,d} Mae W. Healy, D.O.,^{a,d} Nancy Terry, M.L.S.,^c Alan H. DeCherney, M.D.,^a and Micah J. Hill, D.O.^{a,d}

^a Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; ^b Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; ^c National Institutes of Health Library, Bethesda, Maryland; and ^d Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland

11 estudos
2842 pacientes
4065 ciclos

Citrato de clomifeno
Gonadotrofinas

Conclusão

Benefício em pac. Tratadas com HMG

Conclusion(s): Progesterone luteal phase support is beneficial to patients undergoing ovulation induction with gonadotropins in cycles. The number needed to treat is 11 patients to have one additional live birth. Progesterone support did not benefit patients undergoing ovulation induction with clomiphene citrate or clomiphene plus gonadotropins. (Fertil Steril® 2017;107:924–33. ©2017 American Society for Reproductive Medicine.)

Progesterone Supplementation for Luteal Support in Infertility Treatments: Examining the Prevalence of Use in Infertility and General OB/GYN Clinics

[Elizabeth Weedon](#), DO, [Alexander M. Quaas](#), MD, PhD, [Jonathon D. Kort](#), MD, [Valerie L. Baker](#), MD, [Karl R. Hansen](#), MD, PhD

P-69

 PlumX Metrics

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.076>

Conclusions

Jump to Section

Go

The impact of luteal-phase progesterone supplementation on non-ART treatment cycle outcomes is controversial.^{3,4} Nevertheless, our survey demonstrates that the empiric use of luteal-phase progesterone supplementation in these treatments is widespread among both general OB/GYN practitioners and REI specialists. We identified statistically significant differences in usage patterns with respect to indication and progesterone formulation among practitioners. These findings point to the lack of standardization and suggest the need for prospective trials to examine the role of progesterone supplementation in non-ART treatments.

Não há evidências da necessidade de complementação de progesterona em ciclos não relacionados com Reprodução Assistida

Investigação das causas endócrinas

| | | | | | |
|---|----|---|-------------|------|---|
| 7 | 24 | Thyroid screening (Thyroid stimulating hormone [TSH] and Thyroid peroxidase [TPO]-antibodies) is recommended in women with RPL. | Strong | ⊕⊕⊕○ | Based on a high prevalence of subclinical hypothyroidism and thyroid auto immunity in women with RPL and potential of treatment options testing for thyroid function is recommended. |
| 7 | 25 | Abnormal Thyroid stimulating hormone (TSH) and Thyroid peroxidase [TPO]-antibody levels should be followed up by Thyroxine (T4) testing in women with RPL. | Strong | ⊕⊕⊕○ | |
| 7 | 26 | Assessment of Polycystic ovary syndrome (PCOS), fasting insulin and fasting glucose is not recommended in women with RPL to improve next pregnancy prognosis. | Strong | ⊕⊕○○ | The mechanism of how insulin resistance can result in pregnancy loss is unknown, and to our knowledge has not been described. In addition, we did not find any studies on the prognostic potential. |
| 7 | 27 | Prolactin testing is not recommended in women with RPL in the absence of clinical symptoms of hyperprolactinemia (oligo/amenorrhea). | Conditional | ⊕⊕○○ | In the absence of consistent evidence on an association between prolactin and RPL, prolactin testing is not routinely recommended |
| 7 | 28 | Ovarian reserve testing is not routinely recommended in women with RPL. | Strong | ⊕⊕○○ | There is insufficient evidence to claim an association between low ovarian reserve and RPL. |
| 7 | 29 | Luteal phase insufficiency testing is not recommended in women with RPL. | Strong | ⊕⊕○○ | Based on inconsistent evidence of an association, and no value for prognosis and treatment, the GDG decided not to recommend luteal phase insufficiency testing. |
| 7 | 30 | Androgen testing is not recommended in women with RPL. | Strong | ⊕⊕○○ | Based on inconsistent evidence of an association, and no potential effect on prognosis or treatment, androgen testing is not recommended. |
| 7 | 31 | Luteinizing Hormone (LH) testing is not routinely recommended in women with RPL | Strong | ⊕○○○ | Based on inconsistent evidence |
| 7 | 32 | Measurement of homocysteine plasma levels is not routinely recommended in women with RPL. | Strong | ⊕○○○ | Based on inconsistent evidence of an association. |

Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage

Table III.

Recommendation for the medical treatment of women with recurrent miscarriage (RM) (≥ 3 consecutive miscarriages)

Established treatment

Tender loving care (TLC) and health advices (diet, coffee, smoking and alcohol)

Treatment requiring more RCTS

Aspirin and/or LMW heparins for women presenting with APS or (multiple) inherited thrombophilias

Progesterone in women presenting with unexplained early and late RM

IVIG in women presenting with unexplained secondary RM or late RM

Folic acid in women presenting with hyperhomocysteinaemia

Immunization with third-party donor leukocyte

Treatment of no proven benefit

Immunization

Multivitamins

Treatment associated with harm

Daily corticosteroids

TRATAMENTOS ESTABELECIDOS

-suporte emocional e orientação quanto aos hábitos de vida

Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage

Table III.

Recommendation for the medical treatment of women with recurrent miscarriage (RM) (≥ 3 consecutive miscarriages)

Established treatment

Tender loving care (TLC) and health advices (diet, coffee, smoking and alcohol)

Treatment requiring more RCTS

Aspirin and/or LMW heparins for women presenting with APS or (multiple) inherited thrombophilias

Progesterone in women presenting with unexplained early and late RM

IVIG in women presenting with unexplained secondary RM or late RM

Folic acid in women presenting with hyperhomocysteinaemia

Immunization with third-party donor

Treatment of no proven benefit

Immunization with paternal leukocytes

Multivitamins supplementation

Treatment associated with more harm

Daily corticoids during the first half

TRATAMENTOS QUE NECESSITAM ESTUDOS

-aspirina

-HBPM

-progesterona

-imunoglobulina

-acido fólico

-imunização com leucócitos doador

Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage

Table III.

Recommendation for the medical treatment of women with recurrent miscarriage (RM) (≥ 3 consecutive miscarriages)

Established treatment

Tender loving care (TLC) and health advices (diet, coffee, smoking and alcohol)

Treatment requiring more RCTS

Aspirin and/or LMW heparins for women presenting with APS or (multiple) inherited thrombophilias

Progesterone in women presenting with unexplained early and late RM

IVIG in women presenting with unexplained secondary RM or late RM

Folic acid in women presenting with hyperhomocysteinaemia

Immunization with third-party donor leukocyte

Treatment of no proven benefit

Immunization with paternal

Multivitamins supplementation

Treatment associated with more harm than benefit

Daily corticoids during the

TRATAMENTOS SEM EFICÁCIA COMPROVADA

-imunização com leucócito paterno

-suplementação alimentar (vitaminas)

Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage

Table III.

Recommendation for the medical treatment of women with recurrent miscarriage (RM) (≥ 3 consecutive miscarriages)

Established treatment

Tender loving care (TLC) and health advices (diet, coffee, smoking and alcohol)

Treatment requiring more RCTS

Aspirin and/or LMW heparins for women presenting with APS or (multiple) inherited thrombophilias

Progesterone in women presenting with unexplained early and late RM

IVIG in women presenting with unexplained secondary RM or late RM

Folic acid in women presenting with hyperhomocysteinaemia

Immunization with third-party donor leukocyte

Treatment of no proven benefit

Immunization with paternal leukocytes or trophoblast membranes

Multivitamins supplementation

Treatment associated with

Daily corticoids during

TRATAMENTOS COM EFEITOS MAIORES QUE O BENEFÍCIO

-corticóides no primeiro trimestre

Conclusões

50% - 75% dos abortamentos não tem diagnóstico comprovado

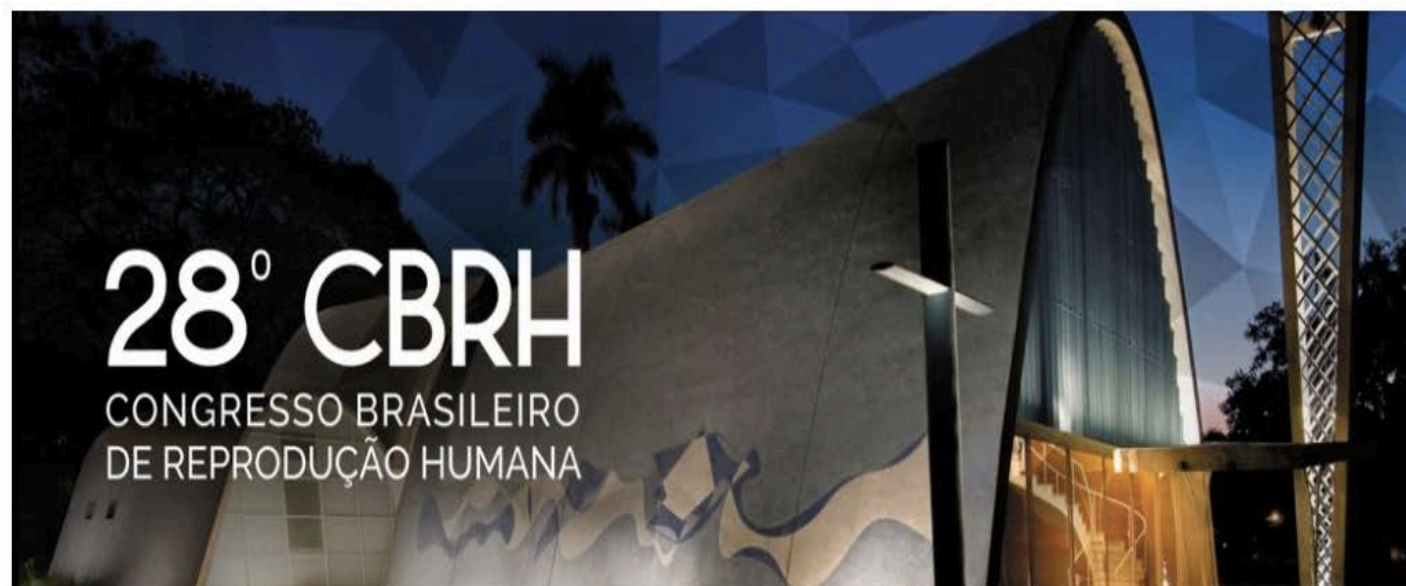
Probabilidade entre 50% -60% de uma próxima gestação ir a termo

Esta probabilidade está diretamente ligada à idade materna

A maior parte dos tratamentos oferecidos carecem de maior evidência

Suporte psicológico deve ser indicado

14 novembro - 16 novembro





Embryo Centro de Reprodução HUmana
embryo@embryo.med.br