

ROBERTO EDUARDO BITTAR¹MARCELO ZUGAIB²

Tratamento do trabalho de parto prematuro

Management of preterm labor

Revisão

Palavras-chave

Tocólise

Tocolíticos/uso terapêutico

Trabalho de parto prematuro/prevenção & controle

Trabalho de parto prematuro/quimioterapia

Contração uterina/efeito de drogas

Corticosteróides/administração & dosagem

Keywords

Tocolysis

Tocolytic agents/therapeutic use

Obstetric labor, premature/prevention & control

Obstetric labor, premature/drug therapy

Uterine contraction/drug effects

Adrenal cortex hormones/administration & dosage

Resumo

O objetivo principal para o uso de uterolíticos no trabalho de parto prematuro é prolongar suficientemente a gestação para a administração materna de glicocorticoides e/ou realizar a transferência materna para um centro hospitalar terciário. As decisões sobre o uso e a escolha de uterolítico requerem o diagnóstico correto do trabalho de parto prematuro, o conhecimento da idade gestacional, das condições médicas materno-fetais, da eficácia, dos efeitos colaterais e do custo do medicamento. Todos os uterolíticos possuem efeitos colaterais e alguns deles são potencialmente letais. Os estudos sugerem que os agonistas de receptores beta-adrenérgicos, os bloqueadores de cálcio e os antagonistas de receptor de ocitocina são eficazes para prolongar a gestação por pelo menos 48 horas. Dos três agentes, o atosiban (antagonista de receptor de ocitocina) possui maior segurança, embora o custo seja elevado. O sulfato de magnésio não é eficaz para prolongar a gestação e apresenta efeitos colaterais importantes. Os inibidores da ciclooxigenase também apresentam efeitos colaterais significativos. Até o momento, não há evidências suficientes para se recomendar o uso de doadores de óxido nítrico para inibir o trabalho de parto prematuro. Não existem fundamentos para o emprego de antibióticos para evitar a prematuridade diante do trabalho de parto prematuro.

Abstract

The main purpose of using uterolytic in preterm delivery is to prolong gestation in order to allow the administration of glucocorticoid to the mother and/or to accomplish the mother's transference to a tertiary hospital center. Decisions on uterolytic use and choice require correct diagnosis of preterm delivery, as well as the knowledge of gestational age, maternal-fetal medical condition, and medicine's efficacy, side-effects and cost. All the uterolytics have side-effects, and some of them are potentially lethal. Studies suggest that beta-adrenergic receptor agonists, calcium blockers and cytokine receptor antagonists are effective to prolong gestation for at least 48 hours. Among these three agents, atosiban (a cytokine receptor antagonist) is safer, though it presents a high cost. Magnesium sulfate is not efficient to prolong gestation and presents significant side-effects. Cyclooxygenase inhibitors also present significant side-effects. Up till now, there is not enough evidence to recommend the use of nitric oxid donors to inhibit preterm delivery. There is no basis for the use of antibiotics to avoid prematurity in face of preterm labor.

Correspondência:

Roberto Eduardo Bittar

Clínica Obstétrica do Instituto Central do Hospital das Clínicas
Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 255,
10º andar – Cerqueira César
CEP 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil
E-mail: roberto.bittar@hcnet.usp.br

Recebido

14/7/09

Aceito com modificações

31/7/09

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Professor-associado da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

² Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

O trabalho de parto prematuro (TPP) é responsável por 75% dos nascimentos antes da 37ª semana de gestação. A sua prevenção durante o pré-natal é poucas vezes possível, pois, geralmente, apresenta etiologia multifatorial ou desconhecida. Dessa maneira, a inibição das contrações uterinas ou tocólise é o último recurso preventivo disponível ao obstetra para adiar o nascimento. Sabe-se que a tocólise comumente não evita o parto prematuro, pois as causas desencadeantes do TPP persistem e, na maioria das vezes, é possível apenas abolir as contrações uterinas por algum tempo. No entanto, quando se pode adiar o parto por pelo menos 48 horas, torna-se possível a realização da corticoterapia antenatal e, com isso, a redução do risco de complicações neonatais, tais como a síndrome do desconforto respiratório (SDR), a hemorragia cerebral, a enterocolite necrosante e morte neonatal. Além disso, tal medida permite uma eventual transferência da gestante para outro serviço hospitalar com melhores condições de atendimentos a prematuros.

Diagnóstico do trabalho de parto prematuro

A primeira dificuldade é o reconhecimento do início do trabalho de parto (TP). O útero apresenta atividade contrátil durante toda a gestação, com contrações de dois tipos: de baixa e de grande amplitude (Braxton Hicks). No último trimestre da gestação, as contrações de Braxton Hicks vão se tornando cada vez mais frequentes e podem ser confundidas com contrações de trabalho de parto. Tal fato é responsável pelas internações desnecessárias em cerca de metade das gestantes supostamente em TPP¹.

As dificuldades existentes para o diagnóstico inicial do TPP fazem com que até o momento não exista protocolo, baseado em evidências, sobre quais alterações de contratilidade uterina e do colo uterino justificam a realização do tratamento. Dessa maneira, os critérios para o diagnóstico do TPP variam na literatura². Serão apresentados, a seguir, os critérios mais aceitos para o diagnóstico de TPP e contrações uterinas regulares a cada cinco minutos. O American College of Obstetricians and Gynecologists enfatiza a importância da persistência das contrações, ou seja, pelo menos quatro contrações em 20 minutos ou oito contrações

em 60 minutos²; dilatação cervical de pelo menos 1 cm e presença de esvaecimento cervical.

No falso trabalho de parto (FTP), não ocorre mudança progressiva do colo, e as contrações cessam espontaneamente após um período de observação (Quadro 1). Para o diagnóstico diferencial em casos duvidosos, é importante que a gestante seja observada durante duas ou três horas antes de iniciar a tocólise. Outros recursos que também podem ser utilizados nos casos em que há dúvidas são: o teste para detecção da fibronectina fetal (fFN) e a ultrassonografia transvaginal para medida do comprimento do colo (CC) uterino. Quando o teste é positivo para fFN e a medida do CC uterino é menor que 15 mm, é altamente provável que o parto ocorra. Por outro lado, o teste da fFN negativo e a medida do CC uterino igual ou maior que 15 mm FTP³.

Infelizmente, a dificuldade de diagnóstico do verdadeiro TPP e os diferentes critérios utilizados para tanto tornam difícil a interpretação dos resultados de trabalhos científicos sobre os distintos tipos de uterolíticos.

Avaliação inicial

Antes de instituir a terapêutica inibitória, é preciso atentar para as indicações e contraindicações da tocólise (Quadros 2 e 3). A gestante deve ser hospitalizada e as providências e avaliações descritas a seguir devem ser realizadas⁴:

Vitalidade fetal: desde que haja viabilidade fetal, ou seja, idade gestacional igual ou superior a 26 semanas, deve ser realizada a cardiocardiografia fetal. Posteriormente, durante a tocólise, os batimentos cardíacos fetais também devem ser monitorados em intervalos regulares. Com tal medida, também são monitoradas as contrações uterinas.

Ultrassonografia deve ser feita para confirmar a apresentação fetal, analisar o volume de líquido amniótico, estimar o peso do feto, a idade gestacional e pesquisar possíveis malformações.

Exame bacterioscópico e cultura de conteúdo vaginal e anal para o Estreptococo do Grupo B e coleta do conteúdo cervical para pesquisa de Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoea devem ser realizados.

Acesso venoso e coleta de hemograma e de urina para exame de urina tipo I e cultura de urina também devem ser feitos.

Tratamento do trabalho de parto prematuro

1. Limites inferiores e superiores da idade gestacional para a tocólise

A idade gestacional mínima para se realizar a tocólise é motivo de controvérsia e não existem recomendações baseadas em evidências⁵. Alguns autores consideram 15 semanas o ideal, momento em que as perdas decorrentes

Quadro 1 - Diferenças clínicas entre trabalho de parto e falso trabalho de parto.

Trabalho de parto	Falso trabalho de parto
Contrações em intervalos regulares	Falso trabalho de parto
Contrações com intensidade crescente	Intensidade variável
Dores predominantemente na região sacral	Dores abdominais
Aumento das contrações ao deambular	O deambular não exerce efeito
Esvaecimento e dilatação progressivos do colo uterino	Esvaecimento e dilatações: se presentes, não evoluem

de alterações genéticas são menos frequentes. Outros adotam 20 ou 22 semanas. Quanto ao limite superior de idade gestacional, a maioria dos autores adota 34 semanas, período a partir do qual diminui consideravelmente a morbidade e a mortalidade neonatal e não se justificam as complicações maternas e fetais decorrentes da tocolíse. Além disso, a administração do corticoide antenatal só é indicada até 34 semanas^{5,6}.

2. Hidratação

Estudos randomizados demonstraram que a hidratação não reduz a taxa de partos prematuros^{7,8}. No entanto, nos casos em que as contrações uterinas e alterações cervicais são pouco pronunciadas e há dúvida quanto ao diagnóstico do TPP, pode-se infundir por via IV soro fisiológico e glicosado a 5%, em partes iguais, num total de 1.000 mL. Se após uma hora persistirem as contrações uterinas, a terapêutica medicamentosa é introduzida.

3. Uterolíticos

As drogas uterolíticas são utilizadas para inibir o TPP há quase 50 anos. Durante todos esses anos, apenas duas drogas foram desenvolvidas especialmente para esse fim: a ritodrina (agonista beta-adrenérgico) e o atosiban (antagonista do receptor de ocitocina). As outras drogas foram adaptadas para a tocolíse. Atualmente, há três tipos de uterolíticos mais utilizados: agonistas beta-adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio e antagonistas do receptor de ocitocina. Outras drogas também utilizadas para inibir o TPP (sulfato de magnésio, inibidores de prostaglandinas e doadores de óxido nítrico) carecem de comprovação quanto à sua eficácia ou são responsáveis por efeitos colaterais importantes.

Para a escolha do uterolítico, devem ser levadas em conta a eficácia e a segurança. Quanto à eficácia, se o ideal é a diminuição da taxa de partos prematuros, a morbidade e a mortalidade neonatal, e não apenas o adiamento do parto em 48 a 72 horas ou 7 dias, como a maioria dos estudos relatam. Além disso, a droga deve ser segura para a mãe, feto e recém-nascido. Diante da incapacidade de inibir as contrações uterinas com determinado uterolítico, ele pode ser substituído por outro. No entanto, antes da utilização de um segundo tocolítico, deve-se excluir a presença de corioamnionite e de alterações da vitalidade fetal. Não existem estudos controlados sobre o uso repetido de uterolíticos para o tratamento do parto prematuro recorrente⁹, embora recomendemos que, quando necessária, a repetição da tocolíse seja feita uma só vez.

Agonistas beta-adrenérgicos

Em 1961, pela primeira vez, foi proposto o emprego de um agente betamimético, a isoxsuprina, para inibir as

Quadro 2 - Condições para o uso de uterolíticos.

Período de latência do trabalho de parto (dilatação cervical <3 cm)
Esvacimento não pronunciado
Idade gestacional entre 22 e 34 semanas
Ausência de contraindicações

Quadro 3 - Contraindicações para a tocolíse.

Morte fetal
Sofrimento fetal
Malformações fetais incompatíveis com a vida
Restrição do crescimento fetal
Ruptura da bolsa das águas
Infecção amniótica
Descolamento prematuro de placenta
Placenta prévia sangrante
Síndromes hipertensivas
Diabetes insulino-dependente instável
Cardiopatas
Hipertireoidismo não compensado
Anemia falciforme

contrações uterinas¹⁰. Com ação predominantemente em receptores beta-1 (coração e intestinos), causa mais efeitos colaterais cardiovasculares e, portanto, deve ser evitada. Em seu lugar, a preferência deve ser dada às drogas de efeito predominantemente beta-2 (com ação em miométrio, vasos sanguíneos e bronquíolos), tais como a terbutalina, o salbutamol e a ritodrina. Dessas três, apenas a ritodrina está aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para inibir o TPP. Ao atuarem em receptores da célula miométrial, determinam o seu relaxamento por diminuição do cálcio livre no interior das células. O mecanismo envolvido nesse efeito consiste na ativação da enzima adenil-ciclase, que catalisa a conversão do ATP em AMP cíclico. Este último, por sua vez, diminui o cálcio livre intracelular.

Em revisão da Cochrane, na qual foram incluídas 1.332 gestantes pertencentes a 11 estudos randomizados e placebo-controlados, verificou-se que os agonistas beta-adrenérgicos evitam o parto prematuro nas primeiras 48 horas (RR=0,6; IC95%=0,5-0,7) e possivelmente antes de 7 dias (RR=0,6; IC95%=0,4-1,0)¹¹. Foi observada, também, uma tendência, embora não significativa, a reduzir a síndrome do desconforto respiratório (SDR) dos recém-nascidos (RR=0,8; IC95%=0,7-1,0) e nenhum efeito sobre a mortalidade neonatal (RR=1,0; IC95%=0,4-2,0). Entre as críticas deste estudo, destaca-se o fato de que vários estudos que participaram dessa metanálise não utilizaram o corticoide antenatal de rotina, o que pode ter influenciado nos resultados.

Os agonistas beta-adrenérgicos também agem em outros órgãos e, no sistema cardiovascular, contribuem para o aparecimento de dor torácica, taquicardia, dispneia, mal-estar e edema agudo de pulmões. Além disso, atuam no sistema nervoso central (SNC) e causam cefaleia,

tonturas e tremores¹². Tais efeitos colaterais contribuem para a descontinuidade do tratamento. Além disso, essas substâncias atravessam a placenta, tendo sido descritos inúmeros efeitos colaterais no feto e no recém-nascido, como taquicardia, hiperinsulinismo, hipoglicemia, hipocalemia e hipotensão arterial¹³.

Em virtude dos efeitos colaterais, alguns cuidados devem ser tomados por ocasião do uso de tais drogas: realizar eletrocardiograma materno prévio; controlar com cuidado o pulso e a pressão arterial, mantendo o pulso materno abaixo de 120 bpm; auscultar periodicamente os pulmões e coração; e monitorar os batimentos cardíacos fetais. É importante salientar que os efeitos colaterais cardiovasculares, como o edema agudo de pulmões, são mais frequentes em situações de hipervolemia materna, como no polidrâmio, na gestação gemelar e em pacientes submetidas à infusão de grande quantidade de líquidos. É importante destacar que, diante da tocólise com beta-agonistas, a administração de líquidos não deve ultrapassar 2 L em 24 horas.

Esquema terapêutico

São diluídas cinco ampolas de terbutalina (1 amp=0,5 mg) em soro glicosado a 5% (500 mL), que são infundidas por via intravenosa, iniciando-se com 2,5 µg/min (10 gotas/min); a seguir, aumenta-se para 10 gotas/min a cada 20 minutos até um máximo de 80 gotas/min; uma vez obtida a dose mínima capaz de cessar as contrações, mantém-se o gotejamento por 24 horas.

Se as contrações não diminuírem em 6 horas ou a tocólise for necessária por mais de 24 horas, deve-se pesquisar a presença de corioamnionite ou insuficiência placentária. Após as 24 horas de administração da droga, diminuem-se 10 gotas a cada 20 minutos, até a sua suspensão total. A paciente deve ser mantida em repouso absoluto e sob vigilância por mais 24 horas e, caso as contrações retornem, utiliza-se o esquema intravenoso mais uma vez.

Bloqueadores do canal de cálcio

Mecanismo de ação

Inibem a entrada do cálcio extracelular através da membrana citoplasmática, impedem a liberação do cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático e aumentam a saída do cálcio da célula miométrial. Quanto à eficácia, até o momento não existem estudos placebo-controlados que avaliem a eficácia dos bloqueadores de canal do cálcio para inibir o TPP; há apenas estudos comparativos com outras drogas, os quais devem ser interpretados com cautela.

Em metanálise de 9 estudos (679 gestantes), em que se comparou a nifedipina à terbutalina ou ritodrina,

verificou-se que a nifedipina foi mais eficaz para inibir o TPP nas primeiras 48 horas (OR=1,5; IC95%=1,0-2,2)¹⁴. Posteriormente, o mesmo grupo de autores realizou nova metanálise com 12 estudos (1.029 gestantes), na qual se comparou o uso de bloqueadores do canal de cálcio a outras drogas uterolíticas (principalmente agonistas beta-adrenérgicos). Observou-se que os bloqueadores do canal de cálcio não reduziram significativamente o risco de parto prematuro nas primeiras 48 horas (RR=0,8; IC95%=0,6-1,0), mas conseguiram reduzir o risco quando considerado o intervalo de 7 dias para a ocorrência do parto (RR=0,7; IC95%=0,6-0,9)¹⁵. Segundo os resultados desse estudo, houve redução significativa da SDR, enterocolite necrosante e hemorragia cerebral nos recém-nascidos com a utilização dos bloqueadores do canal do cálcio. Dentre as críticas, destaca-se o fato de que dois estudos participantes da metanálise exerceram forte influência sobre os resultados e pertenciam ao mesmo grupo de autores. Além disso, não houve seguimento dos recém-nascidos após a alta do berçário.

Recentemente, foi realizada revisão sistemática do uso da nifedipina para inibir o TPP. Foram identificados 45 estudos sobre o tema. Entretanto, nessa revisão foram incluídos apenas 31, dos quais 77% apresentavam vieses de amostragem, de aferição, de seleção e confusão. Além disso, o próprio fabricante não indica o seu uso para a inibição do TPP¹⁶. Portanto, ainda há a necessidade de estudos clínicos controlados para que se determine com maior precisão a aplicabilidade dessas drogas.

Por serem vasodilatadores periféricos, os bloqueadores do canal de cálcio podem causar rubor facial, cefaleia, tonturas, palpitações e hipotensão arterial, sendo de menores intensidades do que com os agonistas beta-adrenérgicos. Nas doses habitualmente utilizadas para inibir o TPP, não há dados sobre os efeitos colaterais fetais.

A posologia ideal é desconhecida. Há vários esquemas que podem ser utilizados, entre eles: 30 mg VO, seguida de 20 mg VO a cada 4 ou 6 horas; 20 mg VO, seguida de 20 mg VO em 90 minutos e 10 mg VO a cada 20 minutos, num total de 4 doses.

Antagonistas de receptor da ocitocina

Atuam competindo com a ocitocina no seu receptor da célula miométrial e reduzem os efeitos fisiológicos desse hormônio¹⁷. Dentre tais drogas, destaca-se o atosibano, comumente utilizado na Europa. Estudos comparativos de tamanhos amostrais relevantes têm demonstrado que o atosibano é tão eficaz quanto a ritodrina, o salbutamol e a terbutalina para inibir o TPP, sendo, mais seguro e mais bem tolerado do que os agonistas beta-adrenérgicos^{18,19}. Da mesma forma, a morbidade e mortalidade neonatal foram semelhantes nos grupos avaliados.

Quanto à comparação do atosibano com o placebo, em revisão da Cochrane, na qual foram avaliados seis estudos com 1.695 gestantes, verificou-se que o primeiro elevou o risco de parto prematuro nas primeiras 48 horas após o início do tratamento (RR=2,5; IC95%=0,5-12,3), elevou o risco de nascimento antes da 28ª semana (RR=2,2; IC95%=0,8-6,3) e também antes da 37ª semana (RR=1,1; IC95%=0,9-1,3). No entanto, nenhum desses aumentos foi significativo²⁰. A morbidade e a mortalidade neonatal foram semelhantes nos dois grupos. Há de se destacar que o emprego do corticoide antenatal variou amplamente entre os estudos. Além disso, dois estudos que fizeram parte dessa metanálise, com total 613 gestantes, revelaram que o atosibano foi associado a uma menor média de peso ao nascimento e a complicações neonatais^{21,22}. Posteriormente, verificou-se que a randomização dos grupos foi inadequada, pois havia duas vezes mais mulheres com idade gestacional inferior a 26 semanas no grupo atosibano do que no grupo placebo, ou seja, os grupos não eram homogêneos. Nas mulheres com idade gestacional superior a 28 semanas, os resultados maternos e neonatais foram melhores no grupo atosibano.

Diante de tais controvérsias, a mesma revisão Cochrane demonstrou que o atosibano foi igualmente eficaz em comparação a agonistas beta-adrenérgicos, pois evitam o nascimento prematuro dentro das primeiras 48 horas (RR=0,9; IC95%=0,6-1,4) ou dentro dos primeiros 7 dias de tratamento (RR=0,9; IC95%=0,6-1,2). O atosibano também foi associado a porcentagens de efeitos colaterais maternos (RR=0,04; IC95%=0,02-0,1) quando comparado aos agonistas beta-adrenérgicos.

Dentre os efeitos colaterais maternos mais observados, destacam-se: náuseas, tonturas e cefaleia. Não foram observados efeitos cardiovasculares. Em relação aos efeitos colaterais fetais e neonatais, há um único estudo no qual se demonstrou maior taxa de complicações neonatais com o uso de atosibano em prematuros extremos. Conforme já discutido anteriormente, a interpretação desses dados é discutível porque a randomização desses grupos foi inadequada²².

O atosibano pode ser administrado, inicialmente, em duas etapas: uma dose de ataque de 0,9 mL (6,75 mg) injetada diretamente na veia durante um minuto. Para a manutenção, infundem-se duas ampolas de 5 mL em 90 mL de SG5% (solução de 100 mL), IV, durante 3 horas na velocidade de 24 mL/h (300 µg/min); posteriormente, infundem-se os 28 mL restantes da solução anterior em 3h30min na velocidade de 8 mL/h, totalizando 6h30min. Antes de continuar com a administração da droga, devem ser monitoradas as contrações uterinas. Em nossas observações, a administração da droga por 6h30min é suficiente para inibir as contrações uterinas em 75% dos casos²³.

Se as contrações persistem, é realizada a terceira etapa: solução IV de 90 mL de SG5% com duas ampolas de 5 mL

de atosibano na velocidade de 8 mL/h até que totalize 48 horas desde o início do tratamento.

Sulfato de magnésio

Ainda não se tem conhecimento exato de como age o magnésio sobre as contrações uterinas, mas provavelmente compete com o cálcio, impedindo a sua entrada pela membrana da célula miométrial.

Na última revisão da Cochrane, a qual envolveu 190 gestantes, em comparação ao placebo, o sulfato de magnésio não reduziu o nascimento prematuro antes de 48 horas (RR=0,5; IC95%=0,2-1,1) e nem a SDR (RR=1,0; IC95%=0,9-1,2)²⁴. No mesmo estudo, foi verificado que o sulfato de magnésio não foi melhor e nem pior do que outros uterolíticos (beta-adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da ciclooxigenase). No entanto, o tamanho amostral foi pequeno e o corticoide antenatal também não foi utilizado em todos os casos.

Apesar dos riscos potenciais, poucos efeitos colaterais maternos são observados quando a concentração sérica de magnésio é mantida em níveis terapêuticos (4 a 6 mEq/L). No entanto, na hipermagnesemia surgem náuseas, vômitos, cefaleia, distúrbios visuais, letargia, fraqueza muscular, diminuição de reflexos, hipotensão arterial, palpitações e depressão respiratória²⁵. O magnésio atravessa facilmente a barreira placentária e a hipermagnesemia pode causar hiporreatividade e hipotonia fetal. Dessa maneira, a gestante deve ser cuidadosamente monitorada em relação à diurese, frequência respiratória e reflexos patelares. Além disso, deve-se avaliar a magessemia materna a cada seis horas.

A dose preconizada é de 4 g diluídos em soro glicosado a 10% e infundidos IV em 20 minutos, como dose de ataque, seguidos de 2 a 3 g/h até cessarem as contrações uterinas.

Inibidores de prostaglandinas

Mecanismo de ação

Atuam inibindo a ciclooxigenase, enzima responsável pela síntese de prostaglandinas a partir do ácido aracdônico. Dentre essas drogas, a indometacina é a mais utilizada para a inibição do TPP. Em revisão realizada pela Cochrane com apenas 70 casos, em comparação ao placebo, a indometacina reduziu o risco de parto em 48 horas (RR=0,2; IC95%=0,03-1,2) e em 7 dias (RR=0,4; IC95%=0,1-1,6). Não houve diferença quanto aos resultados neonatais²⁶. No mesmo estudo, a indometacina foi comparada a outros uterolíticos (agonistas beta-adrenérgicos e sulfato de magnésio) em 415 casos. A indometacina se revelou mais eficaz para evitar o parto em 48 horas

(RR=0,5; IC95%=0,3-1,0), embora os resultados não tenham sido significativos. Portanto, em vista do tamanho pequeno da amostra em quando comparada ao placebo e dos resultados duvidosos quando comparada a outras drogas, a sua eficácia ainda é discutível.

Dentre os efeitos colaterais maternos, destacam-se: náuseas, vômitos e disfunção plaquetária. Dos efeitos colaterais fetais mais comumente relacionados, podem ser citados o oligoâmnio e o fechamento precoce do ducto arterioso, principalmente quando a droga é utilizada após a 32ª semana^{27,28}. Outras complicações neonatais estão associadas à indometacina: enterocolite necrosante, leucomalácia e hemorragia intraventricular²⁹.

O esquema mais comumente empregado é o de uma dose inicial de 100 mg por via retal, seguido de 25 mg por via oral a cada 6 horas, por um período máximo de 48 horas para idades gestacionais de até 32 semanas. A ultrasonografia fetal e a ecocardiografia fetal devem ser realizadas periodicamente caso o tratamento exceda 48 horas.

Doadores de óxido nítrico

O óxido nítrico atua na atividade do sistema enzimático da quinase de cadeia leve da miosina e promove o relaxamento da célula miométrial. A nitroglicerina transdérmica é a mais utilizada na inibição do TPP. Ainda não existem evidências suficientes para o uso dessas drogas no TPP. Em estudo randômico com 153 parturientes entre a 24ª e a 32ª semana, a nitroglicerina foi comparada ao placebo. Entre as mulheres que utilizaram a nitroglicerina (n=74), houve risco neonatal mais baixo (hemorragia intraventricular, leucomalácia, complicações pulmonares e enterocolite necrosante) quando comparado ao placebo (n=79) (RR=0,29; IC95%=0,08-1,00). Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos para a diminuição do risco de parto antes da 28ª semana e nem de prolongamento da gestação por sete dias³⁰. Em outro estudo com 238 parturientes, comparou-se o óxido nítrico a agonistas beta-adrenérgicos (salbutamol ou ritodrina). A inibição do TPP foi mais eficaz com os agonistas beta-adrenérgicos³¹.

Os efeitos colaterais observados com o uso de óxido nítrico foram: a hipotensão arterial materna, tonturas e palpitações. Até o momento, não há relatos de efeitos colaterais fetais e neonatais.

Embora possa ser utilizada a via intravenosa, a mais utilizada é a via transdérmica por meio de adesivos de nitroglicerina. Apesar de a dose ideal ainda não ser conhecida, recomenda-se a via transdérmica por meio de adesivo de 10 mg aplicado na pele do abdome. Após uma hora, caso persistam as contrações, aplica-se mais um adesivo, sendo que ambos podem permanecer no local durante 24 horas e depois removidos³².

Antibióticos

Estudos mais recentes demonstram que, durante o TPP, a utilização de antibióticos de largo espectro na ausência de infecção clínica ou bacteriúria assintomática não adia o parto.

Em estudo de metanálise limitado a gestações de até 34 semanas, demonstrou-se que o uso de antibióticos não prolonga a gestação³³. Além disso, há suspeitas de que antibioticoterapia cause comprometimento fetal. No estudo ORACLE II, que comparou o uso de antibióticos com placebo em mulheres em TPP e membranas intactas, verificou-se que crianças submetidas ao uso de antibióticos intraútero apresentaram mais deficiências funcionais aos sete anos do que aquelas que receberam o placebo³⁴.

Deve ser lembrado que, durante o TPP, é importante instituir a profilaxia para a infecção neonatal pelo estreptococo do Grupo B, a menos que se disponha de uma cultura vaginal e retal negativas com menos de cinco semanas. Para a profilaxia, é recomendado o seguinte esquema: penicilina G cristalina – 5 milhões de UI – IV de ataque e 2,5 milhões de UI – IV 4/4h até o nascimento, ou ampicilina 2,0 g IV de ataque e 1,0 g IV 4/4h até o nascimento. São necessárias pelo menos duas doses de antibióticos com intervalo de quatro horas antes do nascimento.

Em caso de alergia à penicilina, e não havendo risco para anafilaxia, emprega-se cefazolina 2 g IV, seguida de 1 g IV de 8/8h até o parto. Se houver risco para anafilaxia: opta-se por clindamicina 900 mg IV de 8/8h ou eritromicina 500 mg IV de 6/6h até o parto. Se houver resistência à clindamicina ou eritromicina, ou diante de suscetibilidade desconhecida: vancomicina 1 g IV de 12/12h até o parto.

Corticoterapia

Recomendada entre a 26ª e a 34ª semana de gestação. É utilizada a betametasona sob a dose de 12 mg por via intramuscular ao dia, com intervalo de 24 horas num total de duas aplicações. O efeito máximo inicia-se após 24 horas e persiste por 7 dias. Geralmente, é utilizado apenas um único ciclo de corticoide e, excepcionalmente, dois, em virtude dos efeitos colaterais para o feto.

Manutenção pós-tocólise

Ainda não existem estudos com tamanhos amostrais adequados e bem conduzidos sobre a utilização de uterolíticos após o sucesso da tocólise. Em revisão da Cochrane na qual foram avaliados 11 estudos randomizados com agonistas beta-adrenérgicos e placebo, não se observaram diferenças significativas entre os grupos quanto ao

prolongamento da gestação³⁵. Outros estudos em que foram avaliados o sulfato de magnésio, a nifedipina e o antagonista da ocitocina também não demonstraram vantagens em relação ao placebo³⁶⁻³⁸.

É possível que a progesterona possa trazer algum benefício para a manutenção da gestação após a tocolise. Em estudo em avaliou o emprego do caproato de 17- α -hidroxiprogesterona (341 mg, IM 2 vezes por semana), na pós-tocolise com atosibano, entre a 25^a a 33^a semana, observou-se que o encurtamento do colo avaliado pela ultrassonografia foi maior no grupo sem o medicamento (n=30) após o 7^o e 21^o dias quando comparado ao grupo progesterona (n=30). No grupo progesterona também houve menor risco de recidiva do TPP (RR=0,1; IC95%=0,04-0,5)³⁹.

Em outro estudo, foi comparada a utilização de 400 mg/d de progesterona natural pela via vaginal (n=37) e nenhum tratamento (n=33) após tocolise com sulfato de magnésio. Embora a progesterona tenha prolongado de maneira significativa o período de latência de novo episódio de trabalho de parto (média de 12 dias), não foi observada diferença significativa entre os dois grupos quanto à recorrência do TPP⁴⁰.

Conclusões

Os uterolíticos disponíveis na atualidade permitem abolir as contrações uterinas por algum tempo, o suficiente para a realização da corticoterapia antenatal e/ou para o transporte seguro da gestante para outro serviço.

A escolha do uterolítico deve ser baseada principalmente em sua eficácia e segurança. Quanto à eficácia, destacam-se os agonistas beta-adrenérgicos, os bloqueadores do canal de cálcio e os antagonistas de receptor da ocitocina. Em relação à segurança, os antagonistas do receptor da ocitocina apresentam vantagens em relação aos outros. No entanto, o seu custo para o tratamento é elevado. As outras drogas (sulfato de magnésio, inibidores de prostaglandinas e doadores de óxido nítrico) apresentam eficácias e seguranças discutíveis e, portanto, devem ser evitadas.

Na ausência de sinais clínicos de infecção, não é recomendado o uso de antibióticos de largo espectro com o intuito de prolongar a gestação. Quando indicada, deve ser realizada apenas a antibioticoterapia profilática para a infecção neonatal pelo estreptococo do Grupo B.

Referências

1. McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, Savitz DA, Kaufman JS, Garrett JM, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1325-9.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins. American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):1039-47.
3. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):350-9.
4. Bittar RE, Pereira PP, Liao AW. Prematuridade. In: Zugaib M, editor. *Obstetrícia.* Barueri: Manole; 2008. p. 645-66.
5. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):1020-37.
6. Korenbrot CC, Aalto LH, Laros RK Jr. The cost effectiveness of stopping preterm labor with beta-adrenergic treatment. *N Engl J Med.* 1984;310(11):691-6.
7. Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers CV. Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):775-9.
8. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield C, Hauth JC. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):814-8.
9. Simhan H, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor [serial on the Internet]. Up to Date, 2009 [cited 2009 Jan 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~xhTxxkO9Y6Xb.Ov>.
10. Bishop EH, Woutersz TB. Isoxsuprine, a myometrial relaxant: a preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1961;17(4):442-6.
11. Anotayanonth S, Subhedhar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004352.
12. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 Pt 2):869-77.
13. Golichowski AM, Hathaway DR, Fineberg N, Peleg D. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(8):1134-40.
14. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 2):840.
15. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1)CD002255.
16. Lamont RF, Khan KS, Beattie B, Cabero Roura L, Di Renzo GC, Dudenhausen JW, et al. The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Perinat Med.* 2005;33(4):287-95.
17. Phaneuf S, Asboth G, MacKenzie IZ, Melin P, López Bernal A. Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(6):1627-34.

18. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Feigin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1191-9.
19. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG.* 2001;108(2):133-42.
20. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004452.
21. Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(2):474-8.
22. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1173-83.
23. Cabar FR, Bittar RE, Gomes CM, Zugaib M. O atosibano como agente tocolítico: uma nova proposta de esquema terapêutico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(2):87-92.
24. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001060.
25. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, Morgan MA, Berlin JA. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Surv.* 1997;52(10):652-8.
26. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001992.
27. Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):1046-51.
28. Holmes RP, Stone PR. Sever oligohydramnios induced by cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 2):810-1.
29. Doyle NM, Gardner MO, Wells L, Qualls C, Papile LA. Outcome of very low birth weight infants exposed to antenatal indomethacin for tocolysis. *J Perinatol.* 2005;25(5):336-40.
30. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R; Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(1):37.e1-8.
31. Bisits A, Madsen G, Knox M, Gill A, Smith R, Yeo G. The Randomized Nitric Oxide Tocolysis Trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):683-90.
32. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynecol.* 1999;106(7):736-9.
33. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):620.e1-8.
34. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet.* 2008;372(9646):1319-27.
35. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003927.
36. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1221-6.
37. Crowther CA, Moore V. Magnesium for preventing birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000940.
38. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1184-90.
39. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):453.e1-4.
40. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008;48(1):58-63.