

Predição e prevenção do parto pré-termo

Prediction and prevention of preterm delivery

Roberto Eduardo Bittar¹
Eduardo Borges da Fonseca²
Marcelo Zugaib³

Palavras-chave

Prematuro
Recém-Nascido
Nascimento Prematuro/
mortalidade
Mortalidade Neonatal
Progesterona

Key words

Infant, Premature
Infant, Newborn
Premature Birth/mortality
Neonatal Mortality (Public Health)
Progesterone

Resumo

A prevenção da prematuridade é um dos maiores desafios obstétricos deste século, e as medidas preventivas do parto prematuro se baseiam em três níveis de ação: a prevenção primária (identificação e tratamento dos fatores de risco), secundária (diagnóstico precoce do trabalho de parto prematuro) e terciária (intervenções para minimizar as principais complicações do nascimento prematuro). A maioria dos esforços está concentrada na prevenção terciária (utilização de tocolise e corticoide). Tais medidas reduzem a mortalidade e morbidade perinatal, mas a incidência do nascimento prematuro permanece alta. Avanços na prevenção primária e secundária, seguidos de novas estratégias, são necessários para diminuir a incidência do parto prematuro e para prevenir as doenças associadas à prematuridade. O objetivo desta revisão é descrever os métodos de predição do parto prematuro mais utilizados e as principais medidas preventivas do nascimento prematuro.

Abstract

The prevention of preterm birth is the most important challenge at present time. The interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth can be primary (identification and treatment of risk factors), secondary (early diagnosis of preterm labor), or tertiary (intended to improve outcomes for preterm infants). Most efforts so far have been tertiary interventions, such as treatment with tocolytic agents and antenatal corticosteroids. These measures have reduced perinatal morbidity and mortality, but the incidence of preterm birth remains high. Advances in primary and secondary care, following new strategies, are needed to prevent prematurity-related illness in infants and children. The purpose of this review is to describe the useful methods of prediction of preterm delivery and the most important measures to prevent the preterm birth.

¹ Professor-associado da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil

² Professor Adjunto da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) – João Pessoa (PB), Brasil

³ Professor Titular da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – São Paulo (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Eduardo Borges da Fonseca - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César - 05403-000 / São Paulo - Brasil - E-mail: fonseca2003@yahoo.com

Introdução

A prevenção da prematuridade constitui desafio não só por estarem envolvidos fatores socioeconômicos e educacionais, mas também em virtude de várias causas que ou não são passíveis de prevenção, ou são de origem desconhecida. Apesar do parto prematuro não apresentar um fator de risco identificável em cerca de 50% dos casos^{1,2}(D), a pesquisa desses em todas as gestantes é a primeira estratégia que deve ser adotada com o intuito de reduzir a incidência e/ou as complicações inerentes ao parto prematuro. No entanto, vários fatores de riscos maternos e fetais estão envolvidos com o nascimento prematuro (Quadro 1). Com o objetivo de facilitar a análise desses fatores de risco, foram criados sistemas de pontuação que possibilitam classificar as gestantes em baixo, médio e alto risco, de acordo com fatores sociodemográficos e clínicos^{1,3}(D,B). Entretanto, esses sistemas se revelaram incapazes de identificar de maneira confiável aquelas gestantes com maior risco de parto prematuro^{1,3}(D,B).

Quadro 1 - Fatores de risco associados à prematuridade

Epidemiológicos
- Baixo nível socioeconômico
- Ambientais
- Nutrição inadequada
- Idade materna (extremos etários)
- Estresse físico e psicológico
- Fumo
- Drogas
Obstétricos
- Rotura prematura das membranas ovulares
- Parto prematuro anterior
- Gemelaridade
- Incompetência cervical
- Sangramentos de primeiro e segundo trimestre
- Alterações hormonais
- Doença hipertensiva específica da gestação (DHEG)*
- Descolamento prematuro de placenta*
- Placenta prévia*
- Restrição do crescimento fetal*
- Polidrâmnio ou oligodrâmnio*
- Malformações fetais
Ginecológicos
- Alterações anatômicas do colo uterino
- História de amputação do colo uterino
- Malformações uterinas
- Miomatose
Clínico-cirúrgicos
- Infecções
- Doenças maternas
- Procedimentos cirúrgicos na gravidez
Genéticos
- Materno e/ou fetal
Iatrogênicos
Desconhecidos

A prevenção da prematuridade pode ser sistematizada em prevenção primária, secundária ou prevenção terciária. Embora a prevenção primária – ou seja, a remoção ou a redução das causas epidemiológicas – seja desejável, geralmente é difícil de ser realizada na prática obstétrica diária. Muitas das causas relacionadas à prematuridade já estão presentes antes da gravidez e, portanto, a abordagem pré-concepcional seria o ideal. A avaliação pré-gestacional das condições físicas, psíquicas e sociais visa a detectar possíveis riscos para a futura gestação, como os relacionados com a idade materna (extremos etários), quadros infecciosos, situações de estresse, uso de drogas, medicamentos, desvios nutricionais, entre outros.

Nos últimos anos, tem sido enfatizada a prevenção secundária baseada na identificação de gestantes dos grupos de maior risco para o parto prematuro –por exemplo, baixo peso pré-gestacional, história de parto prematuro anterior, gestação gemelar, incompetência cervical, sangramentos vaginais de segundo e terceiro trimestre). Dessa maneira, diversas alterações podem ser detectadas por meio de exames adequados (marcadores bioquímicos do parto prematuro, alterações da contratilidade uterina pela tocografia e encurtamento do colo uterino pela ultrassonografia endovaginal).

Embora as possíveis intervenções terapêuticas sejam ainda discutíveis, algumas medidas como repouso, circlagem do colo uterino na incompetência cervical, utilização de antibióticos e emprego da progesterona podem impedir o nascimento prematuro^{1,2}(D). É importante ressaltar que a presença de fatores de risco por si só não indica necessariamente que ocorrerá parto prematuro. Os dados do Setor de Baixo Peso Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) revelam que cerca de 25% das gestantes que apresentaram parto prematuro na gestação anterior (fator de risco considerado mais importante) evoluem para parto prematuro em gestação futura, e 75% destas, atingem o termo da gestação⁴(B). Assim, esses testes preditivos (predição do parto prematuro) podem também ser utilizados para evitar tratamentos desnecessários e custos excessivos entre as pacientes previamente classificadas como sendo de alto risco pela sua história clínico-obstétrica. Deve ser destacado que a aplicação pura e simples de tais métodos não reduz *per se* a incidência de partos prematuros. É fundamental que, juntamente com a utilização desses recursos, o pré-natal seja mais cuidadoso, com consultas médicas mais frequentes (uma a cada quatro semanas até a 24ª semana e, a partir de então, quinzenais ou semanais nos casos de maior risco) objetivando verificar eventuais queixas, diagnosticar e tratar infecções, avaliar as contrações uterinas e as condições cervicais pelo toque vaginal e pelo exame ultrassonográfico

endovaginal, bem como instituir medicação específica capazes de evitar o trabalho e/ou o parto prematuro.

Finalmente, a prevenção terciária por meio da tocólise posterga o parto e possibilita o uso do corticoide, que nessa situação pode diminuir a morbidade e a mortalidade neonatal⁵(A).

O objetivo desta revisão é abordar os principais métodos na predição do parto prematuro e as principais medidas preventivas do nascimento prematuro.

Testes preditivos do parto prematuro

Os atributos de um teste preditivo (ou de rastreamento), além de sua capacidade de rastrear com o mínimo de falso-positivos e negativos, são realacionados com sua funcionalidade, como simplicidade técnica, reprodução adequada de resultados, boa adesão da paciente, inocuidade e baixo custo. No rastreamento do parto prematuro, dentre os vários métodos, os mais estudados e que demonstraram ser mais efetivos e reprodutíveis são a monitoração das contrações uterinas, a avaliação do comprimento do colo uterino e as pesquisas de marcadores bioquímicos específicos.

Monitoração das contrações uterinas

A atividade uterina está presente durante toda a gravidez⁶(C). A atividade uterina exacerbada, ou seja, quatro ou mais contrações por hora em idade gestacional menor ou igual a 30 semanas, ou seis ou mais contrações por hora em idade gestacional acima de 30 semanas, é preocupante^{7,8}(B). A monitoração das contrações uterinas com a utilização de um tocodinamômetro externo é um dos métodos que permite o rastreamento do parto prematuro. As gestantes predispostas ao trabalho de parto pré-termo (TPP) apresentam aumento da frequência das contrações uterinas nos dias ou semanas que antecedem o trabalho de parto^{1,2,8,9}(D,D,B,B).

Esse método apresenta elevado valor preditivo negativo e pode tranquilizar o obstetra e a gestante, evitando tratamentos e internações desnecessárias, embora apresente número elevado de falso-positivos. Impõe-se, portanto, frente ao resultado positivo, relacioná-lo a outros indicadores de parto prematuro¹(D). Assim, a monitorização das contrações uterinas é mais eficaz em pacientes sintomáticas, podendo ser uma arma importante para excluir o verdadeiro trabalho de parto prematuro, evitando medidas e/ou internação desnecessária¹(D).

Avaliação do comprimento do colo uterino

Sabe-se que o encurtamento do colo e a abertura de seu orifício interno (OI) podem ter início semanas antes do TPP¹⁰(C).

Essas alterações resultam de modificações bioquímicas do tecido cervical, como a diminuição da quantidade de colágeno, o aumento do conteúdo de água e alteração na composição da matriz extracelular do colo uterino^{11,12}(B,D). Os mecanismos envolvidos nessas modificações são desconhecidos, mas supõe-se que haja a participação de contrações uterinas silenciosas ou de eventual processo inflamatório local. Sabe-se que a invasão de células inflamatórias locais (neutrófilos) causa a produção de colagenases, que provocam a lise do colágeno, principal componente do colo^{11,12}(B,D). No parto prematuro, o encurtamento do colo ocorre de maneira semelhante²(D).

As alterações cervicais podem ser detectadas clinicamente pelo toque vaginal seriado. Contudo, na predição do parto prematuro esse recurso não tem se mostrado útil por apresentar baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo. Tais resultados são devidos à subjetividade do exame, à grande variação interobservador e à dificuldade em se avaliar o OI do colo¹³(B).

Com o avanço da ultrassonografia e a utilização de sondas endovaginais, o exame do colo uterino se tornou mais eficaz, fornecendo uma visão mais real do colo e maior acurácia na predição do parto prematuro em comparação com o toque vaginal (Figura 1). Recente editorial¹⁴(D) sugere que a avaliação cervical seja realizada entre 22 e 24 semanas, na mesma ocasião em que se realiza a ultrassonografia morfológica fetal, uma vez que o colo curto nessa ocasião deveria ser visto como um fator de risco a ser pesquisado, e não como um teste de predição. Quando o comprimento do colo (CC) – medida linear entre o OI e o orifício externo (OE) – for inferior a 20 mm, considera-se que a gestante tem risco significativo de parto prematuro espontâneo. Embora consideremos o ponto de corte de 20 mm (valor encontrado em 5% da população)^{15,16}(B,B), há autores que admitem ser de 15 mm (valor encontrado em 1% da população)¹⁷(A), e outros, de 25 mm (valor encontrado em 10% da população)^{1,2,18}(D,D,B). Apesar de ser mais indicado em pacientes assintomáticas, alguns estudos em pacientes sintomáticas apresentaram resultados promissores. Todavia, ainda não há um consenso sobre as alterações das medidas do CC em função da idade gestacional nem tampouco do nível de corte ideal do CC abaixo do qual o risco de parto prematuro seja maior em pacientes sintomáticas.

Estágios evolutivos do parto prematuro	
Estágio I	Presença de fatores de risco
Estágio II	Útero irritável
Estágio III	Trabalho de parto reversível contrações uterinas alterações cervicais
Estágio IV	Trabalho de parto irreversível

Figura 2 - Estágios evolutivos do parto prematuro²³ (D)

Marcadores bioquímicos

Por estarem envolvidos diversos mecanismos fisiopatológicos, existem vários marcadores bioquímicos que podem ser utilizados: as interleucinas (IL) 6 e 8, o hormônio liberador de corticotropina (CRH), o estriol sérico e salivar, a fibronectina fetal e, mais recentemente, a proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (*pbIGFBP-1*).

Há inúmeros estudos que demonstram que níveis elevados de IL-6 e IL-8 no líquido amniótico e no conteúdo cervical se associam ao parto prematuro, principalmente na presença de infecções. As interleucinas atraem e ativam neutrófilos polimorfonucleares, que liberam enzimas (elastases e colagenases) responsáveis por alterações do colo uterino. No entanto, os resultados para a predição do parto prematuro mostram baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo. Em função disso, são mais valorizados como indicadores de infecção^{1,19}(D,B).

O CRH é produzido no hipotálamo e na placenta, no cório, no âmnio e nas células decíduais. Alguns autores verificaram elevações do CRH no soro materno a partir da 20ª semana em gestantes submetidas a estresse que tiveram parto prematuro¹(D). Assim, a dosagem do CRH parece ser útil em determinadas situações, como na presença de estresse, embora sua avaliação na população em geral tenha revelado baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo¹(D).

Os estrógenos agem diretamente nas células miometriais, aumentando a sensibilidade à ocitocina. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno e/ou fetal está relacionada à produção placentária de estrógenos decorrente de precursores (DHEAS) da adrenal do feto, o que ocorre três a cinco semanas antes do parto, com consequente elevação dos níveis de estriol

plasmático e salivar. Entretanto, os estudos disponíveis até o momento não permitem que o estriol salivar seja utilizado de rotina, pois os valores preditivos positivos e de sensibilidade são baixos²⁰(D).

A fibronectina fetal é uma glicoproteína de alto peso molecular produzida pelo trofoblasto. Lockwood et al.²¹(B), por meio de estudo histoquímico, verificaram a presença desta na matriz extracelular adjacente ao trofoblasto. Sua função é assegurar a aderência do blastocisto à decídua. Normalmente, a fibronectina fetal (fFN) está presente no conteúdo cervicovaginal durante as primeiras 20 a 22 semanas de gestação. Após a 22ª semana ocorre a fusão do âmnio com o cório e a fFN desaparece da vagina até a 36ª semana, a menos que haja rotura prematura de membranas, na presença de fator mecânico que separe o cório da decídua ou diante de um processo inflamatório-infeccioso ou isquêmico na interface materno-fetal²¹(B). Na população em risco de parto prematuro, a fFN apresenta bons resultados de predição em relação aos marcadores anteriormente citados^{9,22}(B,B). Além disso, ela tem grande aplicabilidade por seu elevado valor preditivo negativo, fato que a torna muito útil para afastar o risco de prematuridade nas duas a três semanas seguintes à realização do teste^{9,22}(B,B).

A fFN e a medida do comprimento do colo pela ultrassonografia transvaginal, quando utilizadas em população em risco de parto prematuro, apresentam valores preditivos equivalentes. Entretanto, quando os dois métodos são simultaneamente associados, o poder de predição torna-se maior¹(D).

Nos últimos anos surgiram evidências de que o parto prematuro seria precedido por alterações na concentração da *pbIGFBP-1* no conteúdo cervical⁴(B). Trata-se de uma proteína produzida

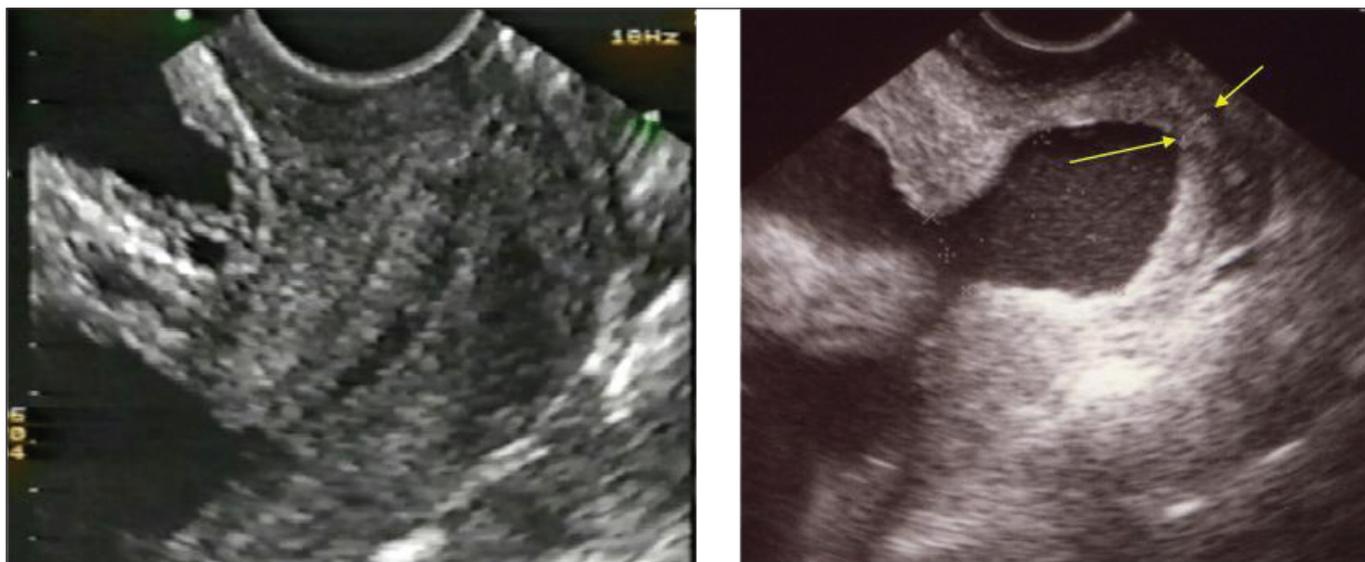


Figura 1 - Avaliação do colo uterino por ultra-sonografia endovaginal. À esquerda, colo uterino longo (baixo risco); à direita, colo curto (<20 mm)

pela decídua humana cuja função ainda não está totalmente esclarecida. Sua detecção em amostras cervicais por meio de anticorpos monoclonais indica comprometimento decidual. Possivelmente um fator mecânico como a contração uterina, a proteólise decorrente de processo inflamatório-infeccioso ou isquemia local determinem a liberação da *pbIGFBP-1* da decídua no sentido do canal cervical.

Em suma, a busca por um marcador preditivo ideal de parto prematuro ainda é um grande desafio. São necessárias novas pesquisas que poderão não só ajudar a identificar as gestantes em risco como também permitir a aquisição de novos conhecimentos relacionados aos mecanismos fisiopatológicos que o determinam.

Medidas preventivas diante do risco de trabalho de parto pré-termo

Na condução dos casos de risco de TPP, adota-se a classificação de Hobel²³(D), que estabelece quatro estágios evolutivos (Figura 2), sendo nos estágios I, II e III que as medidas preventivas são mais largamente utilizadas.

Estágio I

Nesse primeiro estágio, situam-se as gestantes com fatores de risco para o parto prematuro. Em tais situações, o importante é a boa assistência pré-natal, que deve ser a mais completa possível, contando com a participação de profissionais da área de saúde relacionados aos problemas mais comuns. Assim, o ideal é que o obstetra atue como membro de uma equipe da qual participem profissionais de enfermagem, assistência social, nutrição e psicologia. Dessa maneira, a gestante poderá receber orientações quanto aos hábitos de higiene, evitando assim as vulvovaginites e corioamnionites; orientações nutricionais diante da desnutrição calórico-proteica; e suporte psicológico nos casos necessários.

O exame ultrassonográfico deve ser realizado o mais precocemente possível a fim de se estabelecer com precisão a idade gestacional e diagnosticar situações de risco, como a presença de malformações uterinas, miomas e gestação gemelar. Além disso, deve-se fazer uma avaliação ultrassonográfica transvaginal em todas as gestantes com antecedente de parto prematuro, entre 22 e 24 semanas, por ocasião da ultrassonografia morfológica, com o intuito de avaliar o comprimento do colo uterino. Aquelas com comprimento do colo maior que 20 mm têm baixo risco de parto prematuro espontâneo; já as com comprimento menor que 20 mm devem ser consideradas em maior risco e necessitam de maiores cuidados (Figura 1).

Apesar de não haver evidências científicas de que o rastreamento de vaginose diminua a incidência de parto prematuro na população geral, no grupo de risco é aconselhável sua pesquisa e tratamento. A vaginose é a alteração da flora bacteriana mais frequentemente relacionada ao parto prematuro. Nela ocorre substituição dos lactobacilos por anaeróbios *Gram*-negativos: *Gardnerella vaginalis*, *Peptoestreptococci* sp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mobiluncus* sp., *Prevotella* sp. e *Bacteroides* sp. O conteúdo vaginal se torna mais alcalino ($\text{pH} \geq 5,0$), e surgem corrimento vaginal branco acinzentado e odor de amina. Assim, o diagnóstico pode ser presumido pelo exame especular, por meio da medida do pH com fita apropriada aplicada entre 2 a 3 cm do introito vaginal, na parede lateral da vagina, e pela presença de odor de amina de peixe que se desprende quando uma gota do conteúdo vaginal é misturada com uma gota de hidróxido de potássio a 10%. A análise microscópica do conteúdo vaginal, pelo *Gram*, é o método definitivo de diagnóstico com o aparecimento das células-pista (*clue-cells*). O tratamento preconizado nesses casos é o metronidazol ou a clindamicina via oral e/ou local durante sete dias.

Infecções fora do trato genital também devem ser investigadas e tratadas adequadamente, destacando-se a importância das infecções do trato urinário. Apesar de não haver uma definição de quando e quantas vezes realizá-la no pré-natal¹(D), sugere-se realizá-la por ocasião da primeira consulta, repetindo entre a 24^a e 26^a semana de gestação, ou se houver sintomas sugestivos de infecções do trato urinário.

Nas anomalias uterinas congênicas (útero didelfo, bicorno e septado), nas portadoras de miomas, na presença de colo curto (<20 mm) detectado pela ultrassonografia transvaginal e nos partos prematuros de repetição, a progesterona natural pode ser utilizada entre 16 e 36 semanas, em doses de 100 a 200 mg/dia pela via vaginal ou de 100 mg três vezes ao dia por via oral. Nas duas formas de administração deve ser empregada a progesterona micronizada. Estudo recente demonstrou que o uso do caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona na dose de 250 mg/semana, intramuscular, entre a 16^a e a 36^a semana de gestação, também é eficaz em evitar a prematuridade²⁴(A). Entretanto, a forma injetável traz desconforto e dor à paciente, e não se dispõe do produto no mercado²⁴(A).

Nos casos confirmados de incompetência cervical, faz-se a circlagem do colo uterino entre 12 e 16 semanas de gestação. Essa cirurgia apresenta riscos e o bom senso deve prevalecer na sua indicação. A circlagem deve ser praticada apenas nas gestantes com história clássica de incompetência cervical e nos casos de cervicodilatação em que se indica a cirurgia de urgência, desde

que não haja contraindicações. Não deve ser indicada para o tratamento do colo curto rastreado pela ultrassonografia, nem como rotina na gestação gemelar²⁵(D).

Diante de situações mais específicas, como na gestação gemelar, a gestante é orientada a permanecer em repouso físico a partir da 25ª semana. Até o momento, não há evidências de que a progesterona possa evitar o parto prematuro nesses casos.

É importante que as gestantes de risco tenham conhecimento dos sintomas e sinais do trabalho de parto, como o aparecimento de contrações uterinas regulares durante pelo menos uma hora – mesmo que indolores –, sensação de peso no baixo-ventre e alteração no fluxo vaginal.

Estágio II

Por se tratar do estágio em que ocorrem os eventos bioquímicos do TPP, a contratilidade uterina é anormal, mas as alterações cervicais podem ser pequenas ou mesmo estar ausentes. O aparecimento de contrações uterinas sem repercussão cervical é denominada ‘útero irritável’, situação em que a gestante deverá ser mantida em repouso e submetida ao uso da progesterona e à sedação (Diazepan, via oral, 5 mg à noite).

As intercorrências clínicas, quando presentes, devem ser tratadas especificamente e, pela frequência elevada, as infecções urinárias e vaginais devem ser sempre investigadas.

Em gestantes sem ultrassonografia prévia, é imprescindível a realização desse exame com a finalidade de avaliar a idade gestacional, as estruturas anatômicas e o crescimento fetal. Desde que haja viabilidade, ou seja, idade gestacional igual ou

superior a 26 semanas, deve-se analisar a vitalidade fetal. Nesse estágio podemos utilizar a ultrassonografia transvaginal e/ou a fFN^{26,27}(B,B) para evitar intonações, e tocólise e corticoides para maturar o pulmão fetal desnecessariamente.

Uterolíticos beta-adrenérgicos não devem ser administrados profilaticamente por via oral; primeiro, por serem mal absorvidos no trato gastrointestinal; segundo, por terem, nas doses habitualmente utilizadas, mais efeito placebo do que terapêutico; e terceiro, pela possibilidade de taquiflaxia (necessidade de maiores doses para atingir o mesmo efeito), o que diminuiria a eficácia da inibição frente ao verdadeiro trabalho de parto prematuro. Assim, é mais importante manter a paciente em repouso e sob vigilância contínua e, diante do aumento das contrações uterinas e de mudança progressiva do colo, atuar como no estágio III.

Estágio III

Nesse estágio existem contrações rítmicas e eficazes para que ocorra a cervicodilatação, ou seja, é o clássico trabalho de parto prematuro. As medidas preventivas nesse estágio são a tocólise e a utilização de corticoide para maturação do pulmão fetal.

Os critérios utilizados para definir o verdadeiro trabalho de parto prematuro são:

- contrações uterinas regulares a cada cinco minutos;
- dilatação cervical de pelo menos 1 cm;
- esvaecimento cervical; e/ou
- progressão das alterações cervicais.

No falso trabalho de parto não ocorre mudança progressiva do colo, e as contrações cessam espontaneamente após um período de repouso. Para o diagnóstico diferencial em casos duvidosos, é importante que a gestante permaneça em repouso durante duas a três horas para observação clínica. Outro recurso que pode ser utilizado é o teste para detecção da fFN, ou mesmo a avaliação do comprimento cervical por via endovaginal^{26,27}(B,B).

Antes de se instituir a terapêutica inibitória, deve-se estar atento às indicações e contraindicações da tocólise (Quadro 2). A gestante deverá ser hospitalizada e mantida em repouso no leito, e as seguintes providências e avaliações deverão ser realizadas:

- Vitalidade fetal: desde que haja viabilidade fetal, ou seja, idade gestacional igual ou superior a 26 semanas, realiza-se a cardiocografia fetal. Com tal medida, também são monitorizadas as contrações;
- Ultrassonografia para confirmar a apresentação fetal, analisar o volume de líquido amniótico, estimar o peso fetal e a idade gestacional e pesquisar possíveis malformações fetais;
- Exame bacterioscópico e culturas do conteúdo vaginal (aeróbios e anaeróbios), cultura de conteúdo vaginal e anal para

Quadro 2 - Indicação e contraindicação para a tocólise

Condições para o uso de tocolíticos
Período de latência do trabalho de parto (dilatação cervical <3 cm)
Esvaecimento não-pronunciado
Idade gestacional entre 22 e 34 semanas e 6 dias
Ausência de contraindicações
Contraindicações para a tocólise
Morte fetal
Sofrimento fetal
Malformações fetais incompatíveis com a vida
Restrição do crescimento fetal
Rotura da bolsa das águas
Infecção amniótica
Descolamento prematuro de placenta
Placenta prévia sangrante
Síndromes hipertensivas
Diabetes insulino-dependente instável
Cardiopatias
Hipertiroidismo descompensado
Anemia falciforme

o estreptococo do grupo B, coleta do conteúdo cervical para pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea*;

- Acesso venoso e exames laboratoriais: hemograma, urina tipo I e cultura de urina.

Caso se decida pela inibição das contrações uterinas, a gestante deve ser mantida em repouso absoluto no leito, devendo ser monitorados, em intervalos regulares, as contrações e os batimentos cardíacos fetais.

Uterolíticos

Há mais de 40 anos as drogas uterolíticas são empregadas para inibir o TPP e evitar o nascimento prematuro. No entanto, nos últimos anos essas drogas têm sido muito questionadas não só porque não conseguem diminuir as taxas de nascimentos prematuros, mas também por seus efeitos colaterais maternos e fetais. Deve ser salientado que, durante todos esses anos, apenas duas drogas foram desenvolvidas especialmente para inibir o TPP: a ritodrina e o atosiban. As outras foram adaptadas para esse fim; ou seja, entre outras indicações também inibem a contratilidade uterina. Várias dúvidas permanecem quando se comparam os resultados de trabalhos científicos sobre os diferentes tipos de uterolíticos. O diagnóstico do trabalho de parto é difícil, principalmente em sua fase inicial, e os critérios adotados para o seu diagnóstico diferem entre os diversos autores. A maioria dos estudos não é realizada de maneira controlada e randomizada, os tamanhos amostrais são em geral pequenos e as comparações feitas entre os diferentes uterolíticos se baseiam em populações com riscos variados. Frequentemente se observam conflitos de interesse e tendenciosidades.

Beta-agonistas: entre as drogas beta-adrenérgicas, destacam-se: a terbutalina, o salbutamol, a isoxsuprina, o fenoterol e a ritodrina, embora somente esta última tenha sido aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para inibir o trabalho de parto. A ritodrina e a terbutalina são as que têm demonstrado maior eficácia em inibir as contrações por um determinado período e com menores efeitos colaterais. Assim, apesar desses uterolíticos, quando utilizados por via intravenosa, praticamente não alteram o coeficiente de prematuridade, são úteis por adiarem o parto em dois ou três dias, tempo suficiente para o emprego dos corticosteroides, importantes por reduzirem as complicações pulmonares e neurológicas do recém-nascido⁵(A).

O esquema terapêutico com a terbutalina é o seguinte: diluem-se cinco ampolas (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 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.

Caso as contrações não diminuam em seis horas, ou se 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 suspensão total da mesma. A paciente deve ser mantida em repouso absoluto e sob vigilância por mais 24 horas e, caso ocorra o retorno das contrações, utiliza-se o esquema intravenoso mais uma vez. Os beta-agonistas não devem ser empregados por via oral após a infusão intravenosa, pois os estudos disponíveis não demonstraram a eficácia deles em postergar o parto. É preferível utilizar a progesterona, 200 mg/dia, via vaginal, concomitantemente à tocólise, mantendo a mesma posologia após a alta hospitalar.

Alguns cuidados devem ser tomados por ocasião do uso dos beta-agonistas: 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. Deve-se 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.

Sulfato de magnésio: compete com o cálcio impedindo a sua entrada pela membrana da célula miométrial. A dose utilizada 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. Apesar de o sulfato de magnésio ainda ser utilizado em alguns locais, os estudos não demonstraram sua eficácia²⁸(A).

Inibidores de prostaglandinas: inibem a prostaglandina sintetase. O esquema mais comumente empregado é o de uma dose inicial de 100 mg por via retal seguida de 25 mg por via oral a cada seis horas, por um período máximo de 48 horas, para idades gestacionais inferiores a 33 semanas. Dentre suas principais complicações citam-se: enterocolite necrosante, fechamento precoce do ducto arterioso, hipertensão pulmonar primária, oligoâmio e hemorragia intracraniana. Por causa dos efeitos colaterais graves, essas drogas não são empregadas rotineiramente para inibir o TPP.

Bloqueadores de canais de cálcio: 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. Habitualmente, é utilizada a nifedipina na dose inicial de 30 mg por via oral seguida de 20 mg também por via oral a cada oito horas. O efeito colateral materno mais comum é o enrubescimento facial, mas náuseas e cefaleia também podem ocorrer. De maneira geral, os estudos até aqui realizados concluem que os antagonistas do cálcio são tão efetivos quanto os beta-agonistas em adiar o parto, porém com menos efeitos colaterais. Entretanto, até o momento não existem estudos placebo-controlados que avaliem a eficácia da nifedipina. Há apenas estudos comparativos com outras drogas, que devem ser interpretados com cautela. Recentemente foi realizada revisão sistemática do uso da nifedipina para inibir o TPP²⁹(A). Foram identificados 45 estudos sobre o tema; entretanto, nessa nesta revisão foram incluídos apenas 31, dos quais 77% apresentavam vieses de amostragem, de aferição, de seleção e confusão. Além disso, o próprio fabricante contraindica o seu uso na inibição do TPP. Portanto, ainda há necessidade de estudos clínicos controlados para determinar com maior precisão a aplicabilidade dessas drogas.

Antagonistas da ocitocina: o atosiban é um peptídeo sintético que age competindo com a ocitocina no seu receptor da célula miométrial e reduz os efeitos fisiológicos desse hormônio. Nos estudos em que foi avaliado, observou-se diminuição significativa das contrações uterinas quando utilizado por via intravenosa, apresentando efeitos colaterais maternos mínimos, como náuseas, cefaleias, vômitos, tonturas, taquicardia e hipotensão arterial^{30,31}(A,A). Os achados perinatais e neonatais até o momento foram semelhantes aos descritos para os beta-agonistas. O produto deve ser administrado em três etapas:

- inicialmente, emprega-se uma dose de 0,9 mL (6,75 mg) injetada diretamente na veia durante um minuto;
- manutenção: infundem-se duas ampolas de 5 mL em 90 mL de SG5%(solução de 100 mL), IV, durante três 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, deve-se monitorar as contrações uterinas;
- se as contrações persistirem, mantém-se a solução IV de 90 mL de SG5% com duas ampolas de 5 mL de atosiban na velocidade de 8 mL/h. Na maioria dos casos, a administração da droga por um período total de 18 horas é suficiente para bloquear as contrações. Deve ser lembrado que a duração tratamento não deve exceder 48 horas.

Em suma, os uterolíticos devem ser utilizados quando se pretende adiar o parto por pelo menos 48 horas, com o intuito de se administrar o corticoide ou quando é necessária a transferência da parturiente para outro serviço. Não há segurança em relação aos efeitos colaterais maternos e fetais. Sendo assim, os riscos e benefícios devem ser avaliados em cada caso. Os beta-agonistas são eficazes, mas apresentam vários efeitos colaterais; já o sulfato de magnésio é ineficaz como uterolítico. Os antagonistas do cálcio são eficazes, mas ainda existem dúvidas em relação à sua posologia e aos seus resultados. Os antagonistas da ocitocina também são eficazes e apresentam poucos efeitos colaterais, porém têm custo elevado.

Corticoterapia

Em 1972, Liggins e Howie³²(A) demonstraram redução das complicações pulmonares em neonatos prematuros. A partir de então, diversas investigações têm demonstrado os benefícios da terapêutica antenatal com corticosteroides, que, de maneira geral, incluem: redução de 40 a 60% de membrana hialina entre recém-nascidos de 28 a 34 semanas; menor gravidade da síndrome da angústia respiratória (SAR), quando presente; menor incidência de hemorragia intracraniana; menor risco de enterocolite necrosante; maior sobrevivência dos recém-nascidos prematuros com melhora na estabilidade circulatória e com necessidades reduzidas de oxigenação e de suporte ventilatório. Além disso, observam-se melhores respostas terapêuticas ao uso do surfactante neonatal quando a paciente faz uso de corticosteroide no período antenatal. Embora os corticosteroides antenatais não diminuam claramente a incidência de SAR em recém-nascidos entre 24 e 28 semanas parecem reduzir a gravidade do quadro e também o risco de hemorragias intraventriculares, em mais de 50%³³(A).

Na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, emprega-se o corticoide entre 26 e 34 semanas de gestação. Utiliza-se a betametasona 12 mg ao dia por via intramuscular com intervalo de 24 horas, num total de duas aplicações. O efeito máximo se inicia após 24 horas e persiste por sete dias. Em geral se utiliza apenas um ciclo de corticoide e dois excepcionalmente em virtude dos efeitos colaterais para o feto. O seu uso é contraindicado na presença de infecções maternas e ovulares, diabetes melito descompensado e úlcera péptica.

Estágio IV

Exceto pela profilaxia do estreptococcus do grupo B, nesse estágio adota-se mais uma conduta assistencial ao parto prematuro das medidas preventivas propriamente ditas.

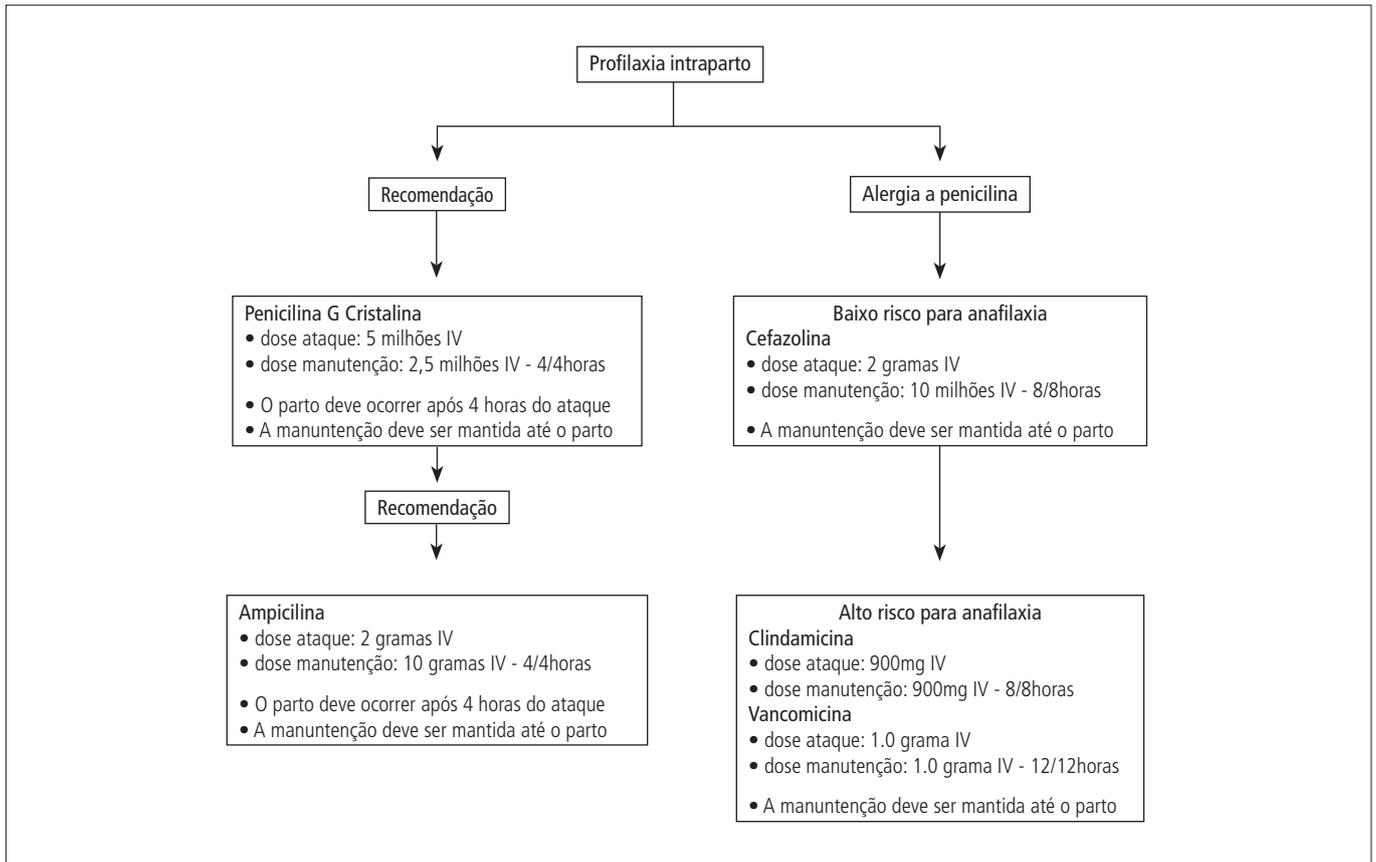


Figura 3 - Antibiótico profilático na prevenção da infecção neonatal pelo Estreptococo do grupo B

Profilaxia da infecção neonatal pelo estreptococo do grupo B

O estreptococo do grupo B (*Streptococcus agalactiae*) é com frequência encontrada na vagina e no reto da mulher grávida. Quando essa bactéria é transmitida da mãe para o feto, o que se dá na maioria das vezes durante o trabalho de parto e no parto, pode levar à septicemia neonatal, principalmente no prematuro. Recomenda-se que seja realizada a pesquisa do estreptococo do grupo B na vagina e no reto durante o terceiro trimestre, entre 35 e 37 semanas³⁴(D). A bacteriúria pelo estreptococo também deve ser considerada de risco. O uso de antibióticos durante a

gestação não impede a reinfecção e a transmissão vertical por ocasião do nascimento.

Os fatores de riscos mais importantes para a infecção neonatal pelo estreptococo do grupo B são parto prematuro, RPMO no prematuro, RPMO por mais de 18 horas, história de recém-nascido anterior com infecção pela mesma bactéria e febre durante o trabalho de parto. Durante o TPP, a menos que se disponha de cultura vaginal e retal negativa realizada nas últimas cinco semanas anteriores ao TPP, a melhor maneira de se evitar a infecção neonatal é o tratamento profilático com antibiótico (Figura 3).

Leituras suplementares

1. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
3. Papiernik E, Kaminski M. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation. I. A study of the frequency of 30 predictive characteristics. *J Perinat Med*. 1974;2(1):30-6.
4. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(5):562-7.
5. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. *N Engl J Med* 1992;327(5):308-12.
6. Alvarez H, Caldeyro-Barcia R. [The normal and abnormal contractile waves of the uterus during labour.]. *Gynaecologia*. 1954;138(2):190-212.
7. Katz M, Newman RB, Gill PJ. Assessment of uterine activity in ambulatory patients at high risk of preterm labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154(1):44-7.
8. Fonseca EB, Bittar RE, M. Z. Prevenção do nascimento prematuro: importância da monitorização das contrações uterinas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999;21(9): 509-12.
9. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Galletta MA, M. Z. Determinação do risco para o parto prematuro através da detecção da fibronectina fetal na secreção

- cérvico-vaginal e da monitorização das contrações uterinas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1996;18:165-70.
10. Wood C, Bannerman RH, Booth RT, Pinkerton JH. The prediction of premature labor by observation of the cervix and external tocography. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;91:396-402.
 11. Junqueira LC, Zugaib M, Montes GS, Toledo OM, Krisztan RM, Shigihara KM. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138(3):273-81.
 12. Thomson AJ, Norman JE, Greer IA. The cervix. In: Elder MG, Romero R, Lamont RF, editors. *Preterm labor.* 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 445-55.
 13. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):723-30.
 14. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):675-86.
 15. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PP, Borges da Fonseca ES, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):135-9.
 16. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot Mde L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):532-6.
 17. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
 18. Oliveira TA, Pinto de Carvalho CM, Souza E, Santos JFK, Guaré SO, Mariani-Neto C, et al. Avaliação do risco de parto prematuro: teste da fibronectina fetal e medida do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(10): 633-9.
 19. Kurkinen-Raty M, Ruokonen A, Vuopala S, Koskela M, Rutanen EM, Karkkainen T, et al. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. *BJOG.* 2001;108(8):875-81.
 20. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113(Suppl 3):17-42.
 21. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991;325(10):669-74.
 22. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1): 178-81.
 23. Hobel CJ. Prevention of preterm delivery. In: Beard RW, Nathanielsz PW, editors. *Fetal physiology and medicine: the basis of perinatology.* New York: Marcel Dekker; 1984.
 24. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2379-85.
 25. ACOG Practice Bulletin. Cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2003;102 (5 Pt 1):1091-9.
 26. 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.
 27. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):368-72.
 28. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4): CD001060.
 29. 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.
 30. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(5):413-22.
 31. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG.* 2001;108(2):133-42.
 32. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972;50(4):515-25.
 33. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):322-35.
 34. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Morbidity and mortality weekly report. 2002;51:1-22. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5111a1.htm>