

Trabalho de parto prematuro: uso racional da tocólise

Protocolos Febrasgo

Obstetrícia – nº 29 – 2018



DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

César Eduardo Fernandes
Presidente

Corintio Mariani Neto
Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade
Diretor de Defesa e Valorização
Profissional

Alex Bortotto Garcia
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina
Vice-Presidente
Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo
Vice-Presidente
Região Norte

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Vice-Presidente
Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM PERINATOLOGIA – 2016 / 2019

Presidente

Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca

Vice-Presidente

Paulo Roberto Nassar de Carvalho

Secretário

Eduardo de Souza

Membros

Evaldo Trajano de Souza Silva Filho

Inessa Beraldo de Andrade Bonomi

João Félix Dias

Jose Maria de Andrade Lopes

Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

Maria Amélia de Rolim Rangel

Narcizo Leopoldo Eduardo Cunha Sobieray

Rejane Maria Ferlin

Rita de Cássia Sanchez

Silvio Martinelli

Vardeli Alves de Moraes

Trabalho de parto prematuro: uso racional da tocólise

Eduardo de Souza¹

Jair Luiz Fava²

Rubens Bermudes Musiello²

Luiz Camano¹

Descritores

Tocólise; Nascimento prematuro; Gravidez de alto risco; Trabalho de parto prematuro; Corticosteróides

Como citar?

Souza E, Fava JL, Musiello RB, Camano L. Trabalho de parto prematuro: uso racional da tocólise. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 29/ Comissão Nacional Especializada em Perinatologia).

Introdução

A prematuridade permanece, nos dias atuais, como sério problema perinatal, sendo responsável por aproximadamente 75% de toda morbidade e mortalidade neonatais. A Organização Mundial da Saúde, em 1961, avaliando o desfecho neonatal em função da idade gestacional definiu o pré-termo como o nascido com menos de 37 semanas completas, ou 259 dias, não importando o seu peso. Recomendou, ainda, calcular a idade gestacional tomando por base o primeiro dia do último ciclo menstrual regular. Apesar do melhor conhecimento dos fatores envolvidos na parturição prematura e dos recursos para bloquear o trabalho de parto pré-termo, a inci-

¹Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil.

*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Perinatologia e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetrícia nº 29, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

dência de partos prematuros não tem declinado nas últimas décadas; no mundo, é estimada em torno de 5% a 18%, proporcionando o nascimento de aproximadamente 15 milhões por ano de concep-tos pré-termo.⁽¹⁾ No Brasil, recentes publicações indicam incidência oscilando de 6,4% a 15,2%.⁽²⁾

Agentes tocolíticos

A utilização de substâncias tocolíticas, que são capazes de inibir a atividade contrátil do miométrio, é uma estratégia importante para tentar reduzir os índices de prematuridade espontânea e sub-sequente morbidade e mortalidade neonatais, apesar de apresentar diversos aspectos controversos. Os principais agentes tocolíticos citados na literatura são os betamiméticos (beta 2 adrenérgicos, principalmente terbutalina, salbutamol e ritodrina), bloqueadores de canais de cálcio (com destaque para a nifedipina), inibidores da síntese de prostaglandinas (inibidores da cicloxigenase, como a indometacina), sulfato de magnésio e os antagonistas de receptores de ocitocina (atosiban). Na prática diária, atualmente, deve-se recorrer ao uso de três opções tocolíticas consideradas de primeira linha: terbutalina, nifedipina e o atosiban. A indometacina e o sulfato de magnésio não devem mais ser utilizados com esse objetivo frente aos efeitos colaterais relevantes e à baixa eficácia associados ao seu uso. Para o uso correto da tocolise, há necessidade de realizar adequadamente o diagnóstico de verdadeiro trabalho de parto prematuro, com presença de contrações uterinas regulares e alterações cervicais progressivas. Classicamente, devem ocorrer duas ou três contrações em 10 minutos, acompanhadas de dilatação cervical superior a 1 – 2 centímetros, ou esvaecimento maior que 80%. Casos duvidosos devem ser observados por período mais pro-

longado, em ambiente hospitalar e pode-se lançar mão de outros recursos diagnósticos como a ultrassonografia transvaginal para avaliação morfológica do colo e a pesquisa da fibronectina fetal.⁽³⁾

Todos os tocolíticos apresentam efeitos adversos. Antes do seu uso, deve-se ter conhecimento preciso da idade gestacional e serem utilizados, preferivelmente, até 34 semanas. A utilização entre 34-36 semanas deve ser individualizada de acordo com as condições da paciente e do local de atendimento. É preciso avaliar rigorosamente as condições clínicas da parturiente, a vitalidade fetal e até o custo das drogas. Uma vez iniciada a tocólise, deve-se prestar muita atenção à resposta clínica da paciente e ao aparecimento de possíveis efeitos colaterais e eventos adversos. Importante salientar que a tocólise não deve ser instituída diante de quadros clínicos duvidosos, possivelmente relacionados ao diagnóstico de descolamento prematuro de placenta e corioamnionite. Embora haja, na literatura, estudos que efetivamente comprovam que o uso de tocolíticos promove prolongamento da gestação e melhoria do prognóstico neonatal, o uso dessas substâncias tem sido questionado em algumas publicações recentes. Autores destacam seus efeitos colaterais maternos e fetais, bem como a falta de comprovação evidente na melhoria do prognóstico neonatal, conquanto esses medicamentos consigam prolongar a gestação por mais algum tempo.⁽⁴⁻⁶⁾

A qualidade dos estudos no que concerne ao uso de tocólise também envolve polêmica na literatura. Há autores que alertam que a metodologia desses artigos é muito complicada, pois o estado de saúde das mães e dos conceitos deve ser levado em consideração; a própria etiopatogenia do trabalho de parto pré-termo pode variar na dependência da faixa de idade gestacional.⁽⁷⁾ O objetivo da tocólise não é só inibir as contrações uterinas, mas

principalmente ganhar tempo suficiente (pelo menos 48 horas, até sete dias) para transferir a gestante para um centro de referência, bem como permitir o uso oportuno de corticosteroides para indução de maturidade pulmonar fetal a fim de diminuir os agravos neonatais da prematuridade.⁽⁸⁾ A seguir, discorre-se, sumariamente, a respeito dos principais tocolíticos, apresentando opções posológicas de uso.

Betamiméticos

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane (com 20 estudos, sendo que 12 desses envolvem 1.367 casos em que as drogas foram comparadas com placebo), a respeito do uso de betamiméticos para inibir o trabalho de parto prematuro, concluiu que esses medicamentos são úteis em retardar o nascimento por tempo suficiente para a transferência da paciente para centro mais especializado e também para completar o ciclo de corticoterapia antenatal (48 horas). Não houve diminuição de partos no intervalo de sete dias. Não houve, também, evidências de benefícios em relação ao número de mortes neonatais, nem em relação à frequência de síndrome do desconforto respiratório. Os múltiplos efeitos colaterais foram significativamente mais frequentes no grupo de betamiméticos, gerando até maior necessidade de descontinuidade de uso (dor torácica, dispneia, taquicardia, palpitação, tremores, cefaleia, hipocalcemia, hiperglicemia, náuseas/vômitos, obstrução nasal e taquicardia fetal). Os efeitos colaterais podem ser graves a ponto de causar a morte quando utilizados de forma indevida. Não houve condições estatísticas de realizar comparações entre as diferentes drogas betamiméticas.⁽⁹⁾ Em nosso meio, o betamimético mais utilizado é a terbutalina.

Esquema terapêutico sugerido para uso da terbutalina

Dose de ataque: adicionar 5 ampolas em 500mL de soro glicosado a 5%; iniciar com 10-20 gotas/minuto, endovenoso, e observar a tolerância da paciente; manter o pulso materno abaixo de 120 bpm e os batimentos cardíacos fetais abaixo de 180bpm; se necessário, aumentar 10-20 gotas/minuto a cada 20-30 minutos até obter a inibição e manter esta infusão em torno de 12 horas (dose máxima de 80 gotas/minuto, que só poderá ser atingida desde que a gestante e o feto estejam suficientemente monitorados em relação a efeitos colaterais cardiovasculares e metabólicos, devendo ser reduzida ou suspensa a infusão em qualquer dosagem, se tais efeitos manifestarem-se). Dose de manutenção: após 12 horas, na ausência de contrações, diminuir 10-20 gotas/minuto, a cada 20-30 minutos, mantendo dose mínima necessária por cerca de mais 12 horas. Alguns serviços preconizam iniciar a solução de 5 ampolas de terbutalina em um soro glicosado de 500 mL em bomba de infusão, na velocidade de 120mL/hora (equivalente a 40 gotas por minuto), até cessar as contrações; a seguir, promover diminuição lenta e progressiva, mantendo um gotejamento mínimo de 24 mL/hora por mais 24 horas. Não utilizar tocólise com terbutalina em gestantes com suspeita de infecção, em cardiopatas, em hipertensas e em diabéticas. Evitar hidratação excessiva concomitante com sua utilização pelo risco de edema pulmonar. Por se tratar de droga de administração endovenosa, podendo ocasionar efeitos colaterais significativos, é recomendada sua utilização, sempre que disponível, por meio de bomba de infusão.

Bloqueadores de canais de cálcio

O uso de bloqueadores de canais de cálcio para inibição do trabalho de parto prematuro também foi estudado em revisão sistemática da Biblioteca Cochrane (em 38 estudos, incluindo 3.550 pacientes). Observou-se que esses agentes (principalmente a nifedipina), quando comparados ao placebo ou a outros tocolíticos, reduziram o número de partos prematuros antes de 34 semanas, com ganho significativo de até sete dias de gestação, associados, também, a menos efeitos colaterais. Justifica-se, porém, segundo os autores, mais estudos para determinar o melhor esquema posológico das drogas, bem como ampliar o seguimento materno e neonatal.⁽¹⁰⁾ A nifedipina com objetivos tocolíticos deve ser evitada em gestantes portadoras de hipertensão arterial de qualquer causa ou com doenças cardiovasculares.

Esquema terapêutico sugerido para uso da nifedipina

Dose de ataque: 1 cápsula de 10mg, via oral, a cada 20 minutos, até ser observada a eficácia, utilizando-se no máximo 3 cápsulas em uma hora. Dose de manutenção: 1 comprimido de 20mg a cada 8 horas, durante 48 horas. Não utilizar em gestantes cardiopatas ou hipertensas.

Antagonistas de receptores de ocitocina

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane (com 14 estudos envolvendo 2485 pacientes), a respeito do uso dos antagonistas de receptores de ocitocina (principalmente o atosiban), para inibir o trabalho de parto prematuro, não conseguiu demonstrar qualquer superioridade do fármaco em relação aos betamiméticos, placebo ou nifedipina. O atosiban, destacadamente, relacionou-se com

menor possibilidade de efeitos colaterais.⁽¹¹⁾ Estudo nacional prospectivo e randomizado, envolvendo 80 pacientes em trabalho de parto prematuro, comparou o uso do atosiban com a terbutalina. O antagonista de ocitocina apresentou melhor desempenho e menos efeitos colaterais.⁽¹²⁾

Esquema terapêutico preconizado para uso do atosiban

Possui duas apresentações (0,9mL e 5mL).

Fase 1: infusão em um minuto, via endovenosa, de um frasco de 0,9mL.

Fase 2: dois frascos de 5mL são adicionados em 90mL de soro (glicosado, fisiológico ou Ringer lactato), realizando-se infusão de 24mL/hora, durante três horas; portanto, são infundidos, nesse período, 72mL. O restante (28mL) é injetado 8mL/hora por mais três horas e meia.

Fase 3: nova solução é preparada (10mL de atosiban em 90mL de soro), mantendo-se a infusão de 8mL/hora por até 45 horas.

Essas 3 fases do atosiban podem ser repetidas, em casos muito bem-selecionados, por até 3 vezes.

É notório que a preferência no uso de tocolíticos recaia, principalmente, sobre a nifedipina e o atosiban. A terbutalina tem sido abandonada pela maioria dos serviços devido aos frequentes e por vezes graves efeitos colaterais, por conseguinte, gerando interrupção do tratamento e aumentando os riscos da ocorrência do parto prematuro. Nesse particular, recente estudo multicêntrico objetivou comparar os efeitos tocolíticos entre nifedipina e atosiban – Apostelli. Deste estudo, randomizado e controlado, participaram 19 centros europeus de assistência secundária e terciária. Seus

resultados, envolvendo 248 gestantes no grupo que usaram nifedipina e 255 no grupo atosiban, permitiram concluir que ambos tiveram eficácia semelhante, bloqueando quase 70% dos casos de trabalho de parto prematuro. Nesse estudo, a nifedipina foi ministrada na dose inicial de 20mg (2 cápsulas de 10mg), por via oral, na primeira hora, seguida de 20mg (comprimidos de absorção mais lenta), a cada 6 horas, durante 48 horas. O uso do atosiban seguiu a posologia padrão preconizada em bula.⁽¹³⁾

Terapia de manutenção da tocolise

A terapia de manutenção após inibição do trabalho de parto prematuro, utilizando drogas como magnésio, antagonistas de ocitocina, bloqueadores de canais de cálcio ou betamiméticos, não encontra suporte científico em estudos bem-conduzidos. Não parece prudente o uso de tocolíticos, por mais de 48 horas, buscando atingir melhores resultados neonatais e menores índices de pré-termo tardios. Alguns consideram que casos selecionados (idade gestacional muito precoce, com bem-estar fetal assegurado e sem comprometimento infeccioso) possam ser beneficiados pelo uso mais prolongado de tocolíticos. A progesterona, principalmente por via vaginal (natural micronizada), tem sido considerada, por alguns, como a mais promissora terapêutica de manutenção pós-tocolise.^(14,15)

Recomendações finais

1. A utilização de tocolíticos, na tentativa de bloquear o parto prematuro, apesar de possuir aspectos controversos, ainda constitui medida terapêutica de valor a ser tentada, sobretudo, em idades gestacionais mais precoces (antes de 34 semanas) (B).

2. É importante, para o uso dessas substâncias, o correto diagnóstico do trabalho de parto prematuro, bem como a certeza da idade gestacional, associada à avaliação materna e fetal qualificada, visto que podem ocorrer efeitos adversos (B).
3. O objetivo primordial da tocolíse é postergar o parto por tempo suficiente (48-72 horas) para transferir a paciente a centro de referência e praticar a corticoterapia antenatal, atitudes que efetivamente melhoram o prognóstico neonatal (A).
4. Entre os principais agentes tocolíticos na atualidade, destacam-se a nifedipina e o atosiban. A eficácia dessas drogas é muito semelhante, não sendo possível destacar recomendação unânime a uma delas. A terbutalina, apesar de possuir efeito tocolítico reconhecido, associa-se a múltiplos efeitos colaterais (A).
5. O prolongamento da terapia, ou manutenção da tocolíse, por mais de 48 horas, ainda não possui evidência científica que justifique seu uso, devendo ser realizado apenas em casos selecionados (B). O uso da progesterona, via vaginal, parece ser a opção mais segura com esse objetivo (A).

Referências

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al.; Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1:S2.
2. Tedesco RP, Passini R Jr, Cecatti JG, Camargo RS, Pacagnella RC, Sousa MH. Estimation of preterm birth rate, associated factors and maternal morbidity from a demographic and health survey in Brazil. *Matern Child Health J*. 2013 Nov;17(9):1638–47.
3. Giles W, Bisits A. Preterm labour. The present and future of tocolysis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Oct;21(5):857–68.
4. Elliott JP, Istwan NB, Rhea DJ, Desch CN, Stanziano GJ. The impact of acute tocolysis on neonatal outcome in women hospitalized with preterm labor at 32 to 34 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2009 Feb;26(2):123–8.
5. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 Mar;113(3):585–94.

6. Kenyon AP, Peebles D. Myth: tocolysis for prevention of preterm birth has a major role in modern obstetrics. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Oct;16(5):242–6.
7. Olson DM, Christiaens I, Gracie S, Yamamoto Y, Mitchell BF. Emerging tocolytics: challenges in designing and testing drugs to delay preterm delivery and prolong pregnancy. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2008 Dec;13(4):695–707.
8. Di Renzo GC, Al Saleh E, Mattei A, Koutras I, Clerici G. Use of tocolytics: what is the benefit of gaining 48 hours for the fetus? *BJOG.* 2006 Dec;113(3 Suppl 3):72–7.
9. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb;(2):CD004352.
10. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun;(6):CD002255.
11. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun;(6):CD004452.
12. Cabar FR, Bittar RE, Gomes CM, Zugaib M. [Atosiban as a tocolytic agent: a new proposal of a therapeutic approach]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008 Feb;30(2):87–92.
13. van Vliet EO, Nijman TA, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 May;387(10033):2117–24.
14. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008 Feb;48(1):58–63.
15. Navathe R, Berghella V. Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Dec;28(6):464–9.

Veja alguns dos temas dos Protocolos Febrasgo:

Ginecologia:

- ★ Abordagem clínica das lesões mamárias palpáveis e não palpáveis
- ★ Abordagem clínica dos grupos de risco elevado para câncer de mama
- ★ Câncer de mama
- ★ Câncer de vulva e vagina
- ★ Câncer do colo uterino
- ★ Hiperplasia endometrial e câncer do corpo uterino
- ★ Lesões precursoras do câncer de mama (hiperplasias atípicas e carcinomas in situ)
- ★ Lesões pré-invasivas da vulva, vagina e colo uterino
- ★ Rastreamento do câncer de mama e propedêutica mamária

Obstetrícia

- ★ Anormalidades comportamentais no puerpério
- ★ Cesárea
- ★ Embolia Amniótica
- ★ Hemorragia Pós-Parto
- ★ Interrupções da gravidez com fundamento e amparo legal
- ★ Morbidade febril, endometrite e sepse puerperal
- ★ Morbidade materna grave e near miss
- ★ Parada cardiorespiratória na Gestante
- ★ Rotura uterina



