

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p195-207>

Parto pré-termo

Preterm birth

Roberto Eduardo Bittar

Bittar RE. Parto pré-termo / *Preterm birth*. Rev Med (São Paulo). 2018 mar.-abr.;97(2):195-207.

RESUMO: Mais de 70% da morbidade e mortalidade neonatal e infantil é secundária à prematuridade. O parto pré-termo espontâneo é uma síndrome na qual o processo da parturição pode ser iniciado por um ou mais caminhos que levam às alterações do colo uterino, ativação decidual, contrações uterinas e rotura das membranas ovulares. Os principais fatores de risco para o parto pré-termo são a história prévia de parto pré-termo e a gestação gemelar, mas a maioria das mulheres que têm filhos prematuros não apresentam fatores de riscos aparentes. Toda gravidez potencialmente possui risco. A suplementação com progesterona reduz o risco de parto pré-termo em aproximadamente 40%, em mulheres com feto único e que tiveram um parto pré-termo com feto único e em mulheres com colo curto detectado pela ultrassonografia transvaginal na gravidez atual. Outras intervenções obstétricas que reduzem a morbidade neonatal tais como, a corticoterapia antenatal, a tocolise e a antibioticoterapia profilática para o estreptococo do grupo B, são terapêuticas terciárias eficazes mas não reduzem a incidência de parto pré-termo.

Descritores: Trabalho de parto prematuro/prevenção & controle; Previsões; Trabalho de parto; Parto.

ABSTRACT: More than 70% of neonatal and infant morbidity and mortality occurs in infants born preterm. Spontaneous preterm birth is a syndrome in which the parturitional process may be initiated by one or more pathways culminating in cervical ripening, decidual activation, uterine contractions and ruptured membranes. Major risk factors for preterm birth are a history of previous preterm delivery and multifetal gestation, but most women who deliver preterm have no apparent risk factors. Every pregnancy is potentially at risk. Progesterone supplementation reduces the risk of preterm birth by about 40% in women with a singleton pregnancy who have had a previous spontaneous singleton preterm birth and in women with a short cervix on ultrasound examination in the current pregnancy. Other obstetrical interventions to reduce neonatal morbidity such as, antenatal glucocorticoids, tocolysis and antibiotics for group B streptococcal prophylaxis, are effective tertiary therapies but have no opportunity to reduce de incidence of preterm birth.

Keywords: Obstetric labor, premature/prevention & control; Forecasting; Labor, obstetric; Parturition.

Professor Associado do Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP. N° Registro ORCID: 0000-0002-8372-1844. E-mail: rebittar@usp.br.

Endereço para correspondência: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Clínica Obstétrica. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255. 10° andar, Sala 10094. Cerqueira César, São Paulo, SP. CEP: 05403-000.

O nascimento com menos de 37 semanas gestacionais completas (menos de 259 dias) é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal. Esta definição omite o limite inferior e considera apenas recém-nascidos vivos. Adota-se como limite inferior 20 ou 22 semanas. Quanto menor a idade gestacional de nascimento, maiores são as complicações neonatais^{1,2,3}.

A prevalência da prematuridade varia de acordo com as características da população mas, de maneira geral, vem se elevando em todo o mundo nos últimos anos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012) ocorrem cerca de 15 milhões de nascimentos prematuros ao ano. No Brasil, a prevalência da prematuridade é de 11,7% ou seja, cerca de 300.000 nascimentos prematuros ao ano, segundo o Ministério da Saúde e a UNICEF (2013). Já em países e regiões pobres, as informações sobre as taxas de prematuridade são mais escassas e menos confiáveis.

As consequências da prematuridade representam grave problema de saúde pública. As complicações neonatais mais comuns incluem síndrome da angústia respiratória (SAR), hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante e morte neonatal. Tais intercorrências são mais frequentes em idades gestacionais inferiores a 32 semanas, tornando-se críticas abaixo de 28 semanas (Figura 1). Além disso, a morbidade é elevada no grupo de recém-nascido que sobrevivem e diretamente relacionada aos distúrbios respiratórios e às complicações infecciosas e neurológicas. Avaliações do desenvolvimento infantil revelam distúrbios funcionais do sistema nervoso central (SNC) que comprometem principalmente as funções neuromuscular, cognitiva, visual e auditiva, repercutindo em desvantagens neurológicas e psicológicas ao longo de toda a vida do indivíduo.

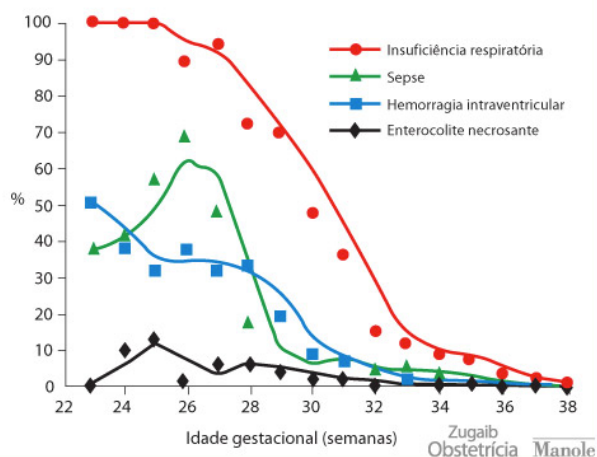


Figura 1 – Complicações neonatais da prematuridade.

Embora o considerável avanço tecnológico da neonatologia nos últimos anos permita a sobrevivência de prematuros extremos, esses resultados revestem-se de elevados custos financeiros. Além disso, deve-se ainda ponderar as implicações econômicas que persistem após o período neonatal, pois os problemas da prematuridade vão além dos primeiros anos de vida.

Considerando-se a idade gestacional ao nascer, a prematuridade é classificada em:

Precoce: quando o nascimento ocorre antes de 34 semanas. Faz parte deste grupo a *prematuridade extrema* - de 20 ou 22 semanas a 27 semanas e seis dias (de maior morbidade e mortalidade neonatal);

Tardia: de 34 semanas a 36 semanas e seis dias (corresponde a 70% de todos os nascimentos prematuros).

É importante destacar que o nascimento entre 37 semanas e 38 semanas e seis dias também denominado de *termo precoce* traz consigo maiores complicações do que aquele ocorrido entre 39 semanas e 40 semanas e seis dias (*termo completo*). Portanto, a menos que haja alguma indicação de ordem médica, as interrupções eletivas da gestação devem ser realizadas a partir de 39 semanas.

A prematuridade também pode ser classificada segundo a sua evolução clínica em espontânea ou eletiva, em que os respectivos fatores de risco podem interagir entre si (Figura 2).

A prematuridade espontânea é secundária ao trabalho de parto prematuro (TPP) e é responsável por aproximadamente 75% dos nascimentos prematuros. Possui etiologia complexa e multifatorial.

Na prematuridade eletiva a gestação é interrompida em virtude de complicações maternas e/ou fetais de etiologias definidas e corresponde a 25% dos casos e sua frequência tem se elevado nos últimos anos quer em função do aumento de gestações de alto risco ou em decorrência de intervenções médicas desnecessárias.

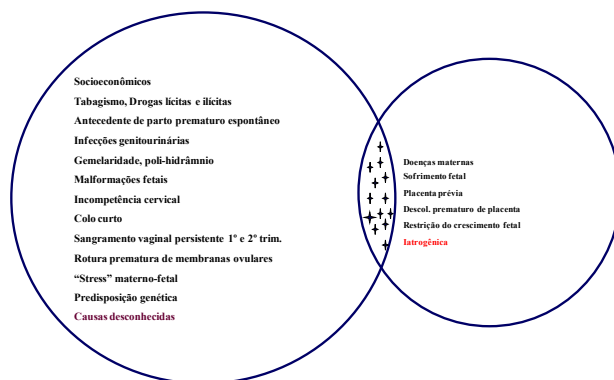


Figura 2 – Classificação da prematuridade segundo a sua evolução clínica e fatores de risco associados

A fisiopatologia do parto prematuro é complexa e admite-se que existam quatro mecanismos: ativação do eixo hipotálamo hipofísio adrenal (estresse), inflamação e infecção, sangramento decidual e distensão ou contração uterina patológica. O estresse fetal ou materno pode desencadear a liberação de hormônios hipotalâmicos (hormônio liberador da corticotropina, ocitocina) e adrenais (cortisol, adrenalina). Os processos inflamatórios e infecciosos (corioamnionite, cervicite) promovem a

liberação de endotoxinas e citocinas inflamatórias, como o TNF- α e as interleucinas. O sangramento decidual, com a produção de trombina, aumenta a contratilidade uterina. A hiperdistensão uterina é causa de contratilidade uterina aumentada, que ocorre no polidrâmnio e na gemelidade. Na contratilidade uterina anormal podem estar envolvidos os receptores de ocitocina, a diminuição relativa da progesterona ou as *gap junctions* (Figura 3).

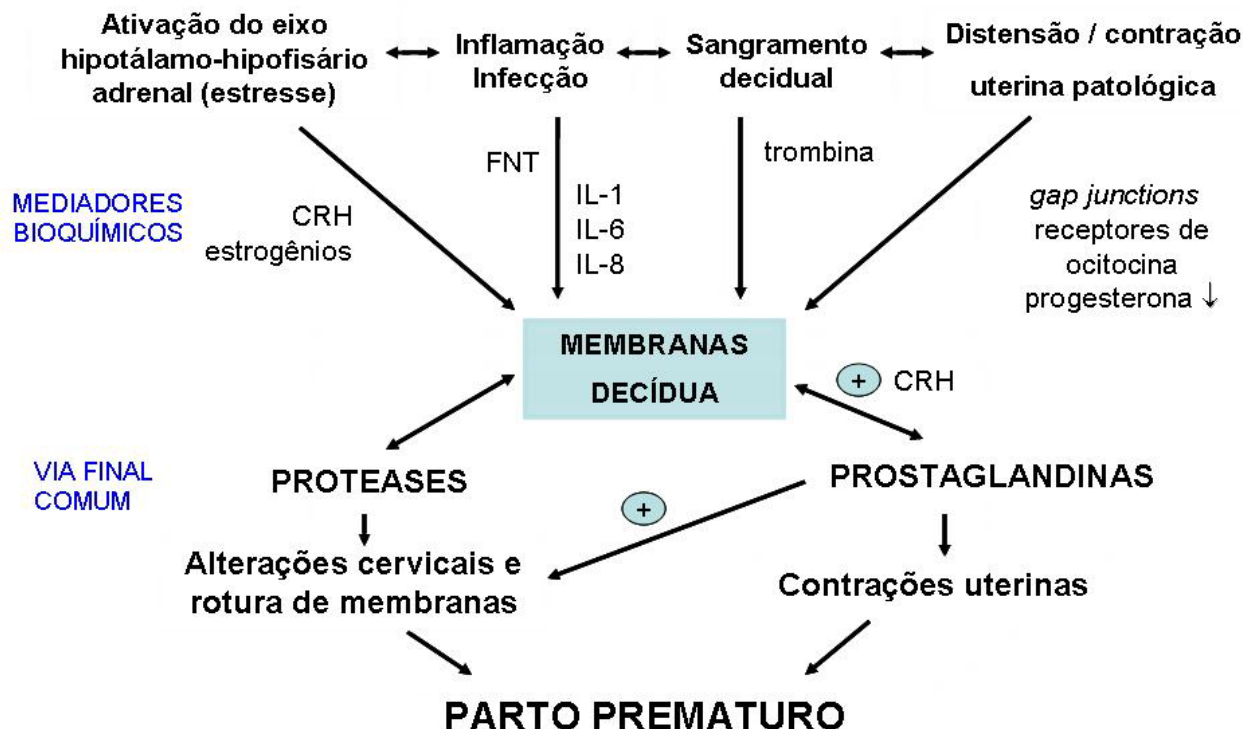


Figura 3 – Mecanismos fisiopatológicos do parto prematuro

Prevenção e predição do parto prematuro

Embora desejável, a prevenção primária, ou seja, a remoção ou a redução das causas epidemiológicas, geralmente é difícil de ser realizada na prática. No entanto, é de conhecimento geral que identificação precoce de fatores de risco constitui o primeiro passo para a prevenção. Para isso, é fundamental a realização cuidadosa da anamnese e do exame físico além dos exames laboratoriais que devem fazer parte da avaliação pré-gestacional (preconcepção) e do início do pré-natal. Considerando-se os aspectos clínicos e epidemiológicos da prematuridade espontânea, observa-se que invariavelmente alguns fatores não são passíveis de intervenções eficazes⁴. Além disso, sua etiologia é desconhecida em cerca de 50% dos casos, o que torna a sua prevenção primária difícil.

O antecedente de parto prematuro espontâneo está presente em 10 a 15% das gestações. Embora a maioria das gestantes com história de prematuridade espontânea evoluam para o parto a termo, o risco de parto prematuro

é pelo menos duas vezes maior do que na ausência deste antecedente e constitui um dos principais indicadores de risco^{5,6}. O risco é maior quanto maior o número de prematuros anteriores e menor a idade gestacional em que ocorreram esses partos. Dessa forma, havendo um nascimento prematuro anterior entre 34 e 36s6d, o risco do segundo ser prematuro é de aproximadamente 17%. No entanto, quando se considera o parto anterior abaixo de 32 semanas, o risco se eleva para 35%. Essas porcentagens são ainda maiores diante do histórico de mais de um parto prematuro.

É importante que as gestantes tenham conhecimento dos sintomas e sinais do TPP, a saber: aparecimento de contrações uterinas regulares, mesmo que indolores, sensação de peso no baixo-ventre, dor lombar persistente e alteração no fluxo vaginal. Nessas eventualidades, devem ser orientadas a procurarem atendimento médico.

Ao se reconhecer qualquer situação desfavorável envolvida com a prematuridade, deve-se agir maneira rápida e direcionada para evitá-la.

Diante do risco, o seguimento ambulatorial é realizado a cada duas ou três semanas ou, dependendo do caso, semanalmente, e nele são avaliadas as contrações uterinas, o conteúdo vaginal (leucorreia ou sangramento), a posição, o comprimento e a dilatação do colo uterino por toque vaginal e a medida do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal.

Nos últimos anos, tem sido enfatizada a prevenção secundária baseada em intervenções terapêuticas específicas para determinados fatores de riscos para o parto prematuro espontâneo (por ex. história de parto prematuro espontâneo anterior, colo curto, incompetência cervical e gestação gemelar). Embora tais intervenções sejam ainda discutíveis, algumas medidas como o uso da progesterona no antecedente de parto prematuro e no colo curto, a cerclagem do colo uterino, na incompetência cervical, o repouso na gestação gemelar e o uso de antibióticos nas infecções genitourinárias podem impedir o nascimento prematuro.

Finalmente, a prevenção terciária por meio da tocólise não é capaz de evitar o parto prematuro na maioria dos casos, embora permita adiar o nascimento por pelo menos 48h, o suficiente para a utilização do corticosteroide e a realização da antibioticoterapia profilática para o estreptococo do grupo B, diminuindo assim, as complicações neonatais.

ULTRASSONOGRAFIA OBSTÉTRICA E TRANSVAGINAL

A primeira ultrassonografia obstétrica deve ser precoce – entre seis e 12 semanas de gestação. Dessa

maneira, é possível datar a gestação com precisão e diagnosticar situações de risco, como presença de malformações uterinas, miomas e gestação gemelar. Posteriormente, entre 20 e 24 semanas, avalia-se o comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal (USTV) em todas as gestantes (rastreamento universal), por ocasião da ultrassonografia morfológica fetal de segundo trimestre^{7,8,9,10}. Caso haja suspeita de encurtamento do colo uterino pelo toque vaginal, em idades gestacionais mais precoces, a avaliação ultrassonográfica pode ser realizada a partir de 16 semanas de gestação.

O comprimento do colo (CC) é estável entre 14 e 28 a 32 semanas de gestação (entre 35mm e 40mm). A partir de 32 semanas há um declínio gradual, com média de 30mm. Quando o CC diminui no segundo trimestre, aumenta o risco de parto prematuro espontâneo. O colo curto está presente em 2 a 3% das gestantes.

Para a gestação única consideramos a presença de colo curto quando a sua medida pela USTV é menor ou igual a 20mm (percentil 5) entre 16 e 24 semanas, embora alguns autores o considerem quando inferior a 25mm (percentil 10). Ao se utilizar a primeira medida, tem-se sensibilidade melhor, mas menor valor preditivo positivo, com maior número de falsos-positivos. Com a utilização da segunda medida, tem-se sensibilidade menor e maior valor preditivo positivo, com menor número de falsos-positivos. Na gestação gemelar, há cerca de duas vezes mais chance de ocorrer um CC diminuído no segundo trimestre e é considerado curto quando menor ou igual a 25mm. Diante do encurtamento cervical deve-se pesquisar infecção genitourinária e, quando presente, tratada adequadamente (Figura 4).

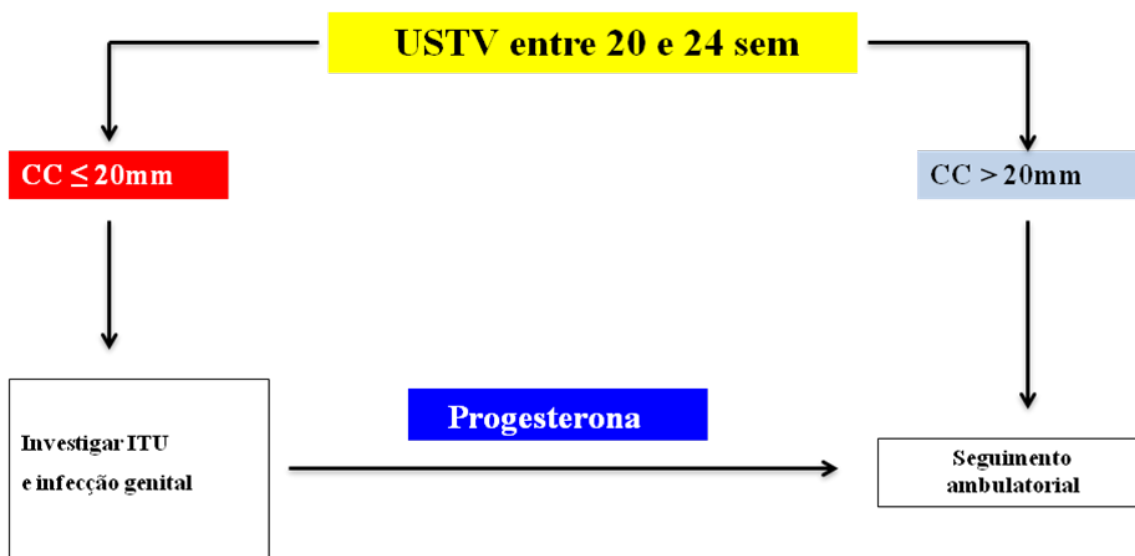


Figura 4 – Intervenções baseadas na medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal entre 20-24 semanas (rastreamento universal)

PESQUISA DE INFECÇÕES GENITAIS

Nas gestantes de risco para parto prematuro (ex. parto prematuro anterior; colo curto), além da colpocitologia oncótica, devem ser realizados exame bacterioscópico, culturas e pesquisas de agentes infecciosos dos conteúdos vaginal e cervical. A flora vaginal anormal pode desencadear decíduite e corioamnionite, produção de citocinas e prostaglandinas com o consequente aumento das contrações uterinas e esvaecimento do colo uterino.

Devem ser pesquisados os seguintes agentes: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp., *Bacteroides* sp., *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Ureaplasma urealitycum*.

A vaginose bacteriana é diagnosticada pela redução de lactobacilos ou presença de *clue cells* à microscopia (Gram) ou pelo exame bacterioscópico que revela a presença de *Gardenerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp ou *Bacteroides* sp.¹¹. Pode ser aventada também durante o exame especular pela medida do pH vaginal (maior que ou igual a 5) com fita indicadora ou pela presença de odor de amina com hidróxido de potássio. Na presença de vaginose, a droga de escolha é o metronidazol 500 mg (via oral, a cada 12 h, durante sete dias) ou 250 mg (três vezes ao dia, durante sete dias) ou o tinidazol 2 g/dia (via oral, durante dois dias). A gestante também pode aplicar metronidazol intravaginal, durante seis dias, ao se deitar.

A tricomoníase deve ser tratada com metronidazol 2 g (via oral, em dose única) ou tinidazol 2 g (via oral, em dose única). Como regime alternativo, pode-se usar metronidazol 500 mg (via oral, duas vezes ao dia, durante sete dias). Os parceiros também devem ser tratados.

As infecções por *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealitycum* são detectadas por cultura endocervical com antibiograma, e a *Chlamydia trachomatis*, por pesquisa endocervical (reação em cadeia da polimerase [PCR]). O tratamento de escolha para esses agentes é o mesmo: azitromicina 1 g (via oral, em dose única).

A *Neisseria gonorrhoeae* pode ser diagnosticada por sua pesquisa endocervical (PCR) e a melhor opção de tratamento, nas formas não complicadas, consiste no uso da ceftriaxona 250 mg (via intramuscular, em dose única) + azitromicina 1g (via oral, em dose única).

Cerclagem cervical

A cerclagem cervical está indicada diante de uma ou mais perdas de segundo trimestre (abortos tardios ou partos prematuros extremos) ou diante de antecedente de cerclagem por dilatação do colo uterino assintomática no segundo trimestre da gestação. Trata-se de um quadro típico de incompetência cervical em que a dilatação do colo é silenciosa, na ausência de contrações uterinas ou sangramento, com protrusão de bolsa pelo colo e nascituro

vivo, que obitua poucas horas após devido à prematuridade extrema.

A cerclagem cervical deve ser realizada preferencialmente entre 12 a 16 semanas de gestação. A técnica por nós adotada é a de McDonald (1963) modificada por Pontes (1990), que consiste em duas suturas circulares: a primeira ao nível do orifício interno do colo e a segunda 1 cm abaixo. Podem ser utilizados os fios *Ethibond Excel* ou Poliéster nº 5 ou Prolene 2.

O achado de colo uterino curto (menor ou igual a 20 mm) no rastreamento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal, em gestante sem antecedente obstétrico sugestivo de incompetência cervical, não é indicação de cerclagem. Neste caso, deve-se preferir o uso da progesterona natural intravaginal, conforme esquema a ser apresentado a seguir.

Progesterona

No início da gestação, a progesterona produzida pelo corpo lúteo possui a função de manter a gravidez até que a placenta assumo tal objetivo entre 7 e 9 semanas. Em idades gestacionais mais avançadas a progesterona parece também ser importante em manter a quiescência uterina. O mecanismo ainda não está claro. A atividade funcional da progesterona parece diminuir em nível uterino por ocasião do parto a termo ou pré-termo. Em casos selecionados, a suplementação da progesterona pode evitar o nascimento prematuro em até 40% dos casos. Dessa forma, utiliza-se a progesterona natural pela via vaginal (óvulos ou cápsulas) em gestações únicas com história de parto prematuro espontâneo e/ou colo curto na dose de 200 mg/dia, via vaginal, à noite (ao deitar) e que deve ser mantida até 36 semanas. Diante da resposta desfavorável, pode-se elevar a dose para até 200 mg a cada 12 horas^{12,13,14,15}. É importante salientar que nestes casos, antes do emprego da progesterona, deve-se pesquisar possíveis infecções genitais e tratá-las adequadamente quando presentes. A suplementação com progesterona não traz benefícios em outras situações: pós-cerclagem, gestação gemelar, malformações uterinas e diante do teste da fibronectina fetal positivo¹⁶.

Pessário vaginal

O pessário é um dispositivo de silicone com forma de anel cônico, de diversos tamanhos que é inserido na vagina e tem sido utilizado por alguns autores na presença de colo curto. Supõe-se que o pessário mude o ângulo do colo em relação ao corpo uterino, o que aliviaria a pressão do conteúdo uterino sobre o colo. Em 2012, em estudo multicêntrico e randomizado realizado na Espanha, com 385 gestantes com colo curto (menor ou igual a 25mm), entre 20 e 23 semanas, utilizou-se o pessário de Arabin em um grupo e no outro nada foi utilizado. O grupo

pessário teve redução significativa de parto prematuro antes de 28 semanas (2% vs 8%) e antes de 34 semanas (6% vs 27%). Como efeitos adversos foram observados leucorréia e desconforto da paciente durante a inserção do pessário. No entanto, estudos posteriores, multicêntricos e randomizados, realizados na Inglaterra, com maior número de participantes, em gestações únicas e gemelares, não confirmaram a eficácia do pessário em reduzir o parto prematuro diante do colo curto^{17,18}. Diante da falta de consenso em relação aos benefícios do seu emprego, o uso do pessário ainda não faz parte de nossa rotina.

Fibronectina fetal

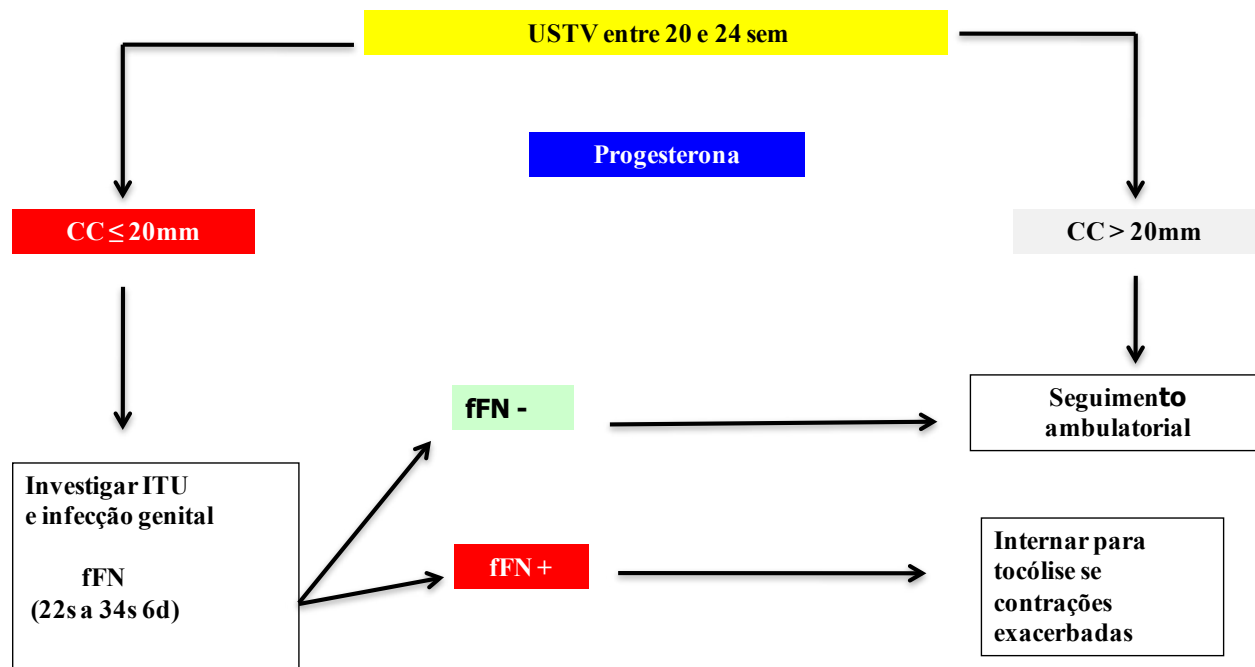
A fibronectina fetal (fFN) é uma glicoproteína produzida pelo trofoblasto. Em situação normal, a fFN está presente no conteúdo vaginal durante as primeiras 20 semanas de gestação e a partir de 35 semanas. Entre 20 e 22 semanas, ocorre a fusão do âmnio com o cório e a fFN desaparece da vagina até 35 semanas, a menos que ocorra rotura prematura das membranas ovulares ou surja algum processo inflamatório, infeccioso ou isquêmico na interface coriodescidual. Em tais situações, a fFN é utilizada como um marcador preditivo do parto prematuro, principalmente em gestantes de risco (ex. parto prematuro anterior e colo curto; contrações exacerbadas),

e o teste deve ser realizado a cada duas ou três semanas, entre 22 e 34 semanas e seis dias^{19,20,21}.

Indicações do teste da fibronectina fetal

O teste da fFN não é indicado para todas as gestantes (rastreamento universal) devido à baixa sensibilidade e elevado número de falsos positivos diante do baixo risco para o parto prematuro.

Gestante de risco assintomática: Na gestante **sem** aumento da frequência de contrações o teste da fFN pode ser utilizado naquelas com risco elevado (ex. antecedente de parto prematuro espontâneo e colo curto – Figura 5). No entanto, embora o teste positivo revele maior chance de ocorrência do parto prematuro, o mesmo não informa quando ocorrerá. Na maioria das vezes, o nascimento não acontece na primeira ou segunda semana pós-teste, além de apresentar falsos positivos em até 60% dos casos. Desde que, a única intervenção nesta situação é o uso do corticóide, discute-se o valor do teste positivo, já que o corticóide não deve ser repetido semanalmente. Quando o teste é negativo, revela que o parto não ocorrerá nas próximas duas semanas (< 5% de erro), o que pode trazer alívio para a gestante e o obstetra.



Legenda: USTV – ultrassonografia transvaginal; CC – comprimento do colo uterino; ITU – infecção do trato urinário; fFN – fibronectina fetal.

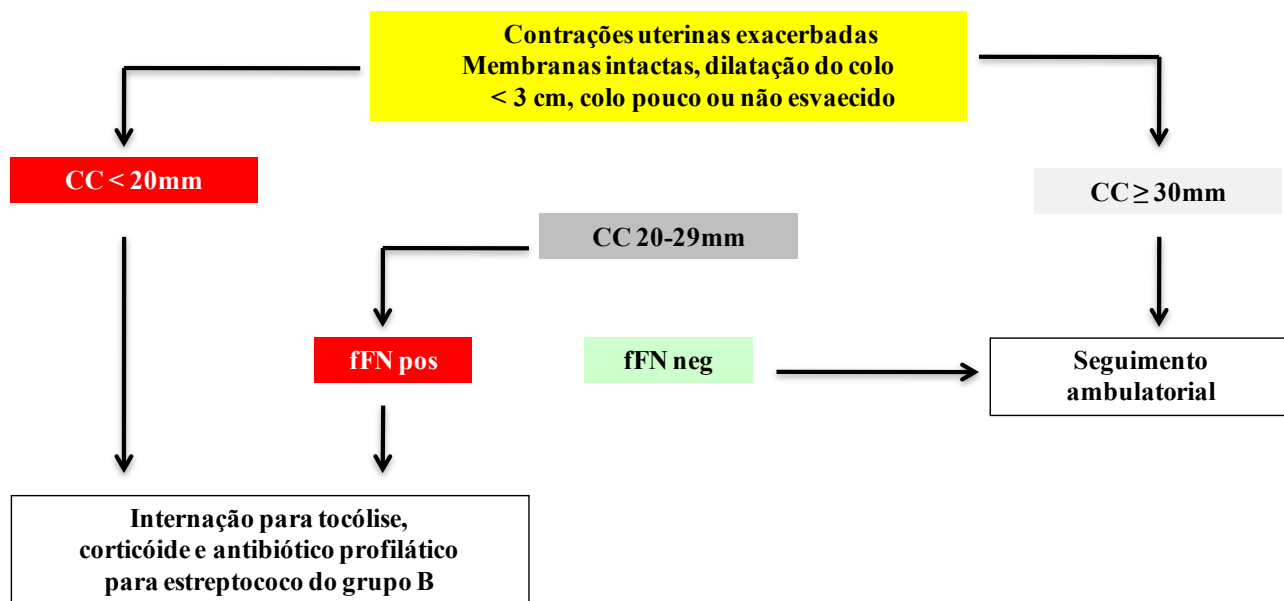
Figura 5. Intervenções baseadas na medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal realizada entre 20 e 24 semanas em gestações únicas com antecedente de prematuridade espontânea

Gestante sintomática: Nos casos em que a contratilidade uterina está exacerbada. Considera-se contratilidade uterina exacerbada diante de ≥ 4 contrações/h em idade gestacional ≤ 30 sem ou ≥ 6 contrações/h em idade gestacional > 30 sem. Quando há dúvida de trabalho de parto, o teste da fFN revela sua maior aplicabilidade prática. Quando o teste é negativo, é altamente improvável que o parto ocorrerá em até duas semanas ($< 5\%$). Com

isso, podem ser evitadas internações desnecessárias. Diante do teste positivo, a gestante deve ser internada a fim de ser submetida à tocólise,

corticóide e antibioticoterapia profilática para a infecção pelo Estreptococo do grupo B.

O teste da fFN pode ser utilizado isoladamente, mas os melhores resultados ocorrem quando se utiliza associado à medida do colo uterino pela USTV (Figura 6).



Legenda: CC – comprimento do colo uterino; fFN – fibronectina fetal

Figura 6. Protocolo de avaliação da gestante com contrações uterinas exacerbadas (sintomática) (adaptada de Ness et al., 2007).

Útero irritável

O surgimento de contrações uterinas exacerbadas sem repercussão cervical significativa constitui-se no que se denomina “útero irritável”, geralmente associado a alterações emocionais. Nestes casos, o teste da fFN sendo negativo, tranquiliza a gestante. A paciente deve ser afastada das atividades profissionais, permanecer em repouso e utilizar progesterona natural por via vaginal, na dose de 200 mg/dia, até 36 semanas. Em determinadas situações, recorre-se à sedação com diazepínico na dose de 5 mg, por via oral, uma a duas vezes ao dia.

Deve ser lembrado que em idade gestacional igual ou superior a 25 semanas deve-se avaliar a vitalidade fetal pela cardiocografia, perfil biofísico fetal e dopplervelocimetria.

Não se deve utilizar uterolítico por via oral porque não trazem benefícios quanto à evolução para o trabalho de parto prematuro (TPP). Considera-se mais importante manter a gestante em repouso com administração de progesterona natural por via vaginal e sob vigilância contínua, e, diante do aumento das contrações uterinas e mudança do colo uterino deve-se atuar como no estágio seguinte - TPP.

TRABALHO DE PARTO PREMATURO

O trabalho de parto é considerado prematuro quando se inicia antes de 37 semanas completas de gestação (< 259 dias).

Diagnóstico

Diagnostica-se o trabalho de parto prematuro (TPP) na presença de:

- Contrações uterinas regulares a cada 5 minutos;
- Dilatação cervical (maior que ou igual a 1 cm);
- Esvaecimento cervical;
- Progressão das alterações cervicais.
- Idade gestacional entre 22 sem e 36 sem 6d.

Para o correto diagnóstico do TPP é fundamental que haja acompanhamento clínico da evolução das contrações e das modificações do colo uterino.

O que fazer na dúvida diagnóstica?

Dúvidas quanto ao diagnóstico surgem quando há contrações uterinas e alterações pouco significantes do colo uterino, situação em que deve ser feito o diagnóstico diferencial entre a fase inicial do TPP e o falso trabalho de parto (FTP) (Tabela 1).

Tabela 1 – Diferenças clínicas entre trabalho de parto e falso trabalho de parto

Trabalho de parto	Falso trabalho de parto
Contrações em intervalos regulares	Contrações irregulares
Contrações com intensidade crescente	Contrações com 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	Esvaecimento e dilatação: se presentes, não evoluem

Neste caso, é importante que a gestante seja submetida à investigação de infecção genitourinária, à avaliação da vitalidade fetal (se idade gestacional igual ou superior a 25 semanas) e reavaliação das contrações uterinas e o colo uterino entre 2 e 3h. Diante da dúvida diagnóstica, pode ser realizado o teste da fibronectina fetal (fFN) do conteúdo vaginal. Caso o teste seja positivo, realiza-se a internação para inibir o TPP.

Se as contrações cessarem e na ausência de alterações cervicais significantes e exames complementares normais, a gestante pode ser liberada para casa com orientação de repouso e retorno ao pré-natal o mais breve possível. Na presença de infecção genital ou urinária, estas devem ser tratadas de acordo com os respectivos agentes etiológicos.

Conduta

Diante do diagnóstico de TPP, procede-se à internação hospitalar e a parturiente é mantida em repouso no leito. As seguintes providências e avaliações devem ser realizadas:

- Vitalidade fetal: desde que a idade gestacional seja igual ou superior a 25 sem, controla-se a vitalidade fetal pela cardiocografia fetal. Com essa medida, também se monitora a contratilidade uterina;

- Ultrassonografia: realizada para confirmar apresentação fetal, volume de líquido amniótico, estimativa de peso fetal e idade gestacional e pesquisa de possíveis malformações fetais;

- Cultura para *Ureaplasma urealitycum* e *Mycoplasma hominis* em conteúdo endocervical, pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em conteúdo endocervical por método de reação em cadeia da polimerase (PCR) e cultura para estreptococo do grupo B de conteúdos vaginal e anal, caso não tenha sido realizada nas últimas cinco semanas;

- Acesso venoso e coleta de hemograma, além de coleta de urina para exame de urina tipo I e cultura de urina.

Antes de instituir a terapêutica uterolítica, deve-se atentar às indicações e contraindicações para a tocolise (Figuras 7 e 8).

Período de latência do TP (dilatação < 3cm)

Esvaecimento não pronunciado

Idade gestacional entre 22 sem e 34 sem

Ausência de contraindicações

Figura 7. Indicações para o uso de uterolíticos

Morte fetal

Sofrimento fetal

Malformações incompatíveis com a vida

Restrição de crescimento fetal

Rotura prematura de membranas ovulares

Corioamnionite

Descolamento prematuro de placenta

Placenta prévia sangrante

Síndromes hipertensivas

Diabetes *mellitus* instável

Cardiopatias

Hipertireoidismo não-compensado

Anemia falciforme

Figura 8. Contraindicações para o uso de uterolíticos

Tocolise

Os uterolíticos foram introduzidos na prática clínica na década de 70 e até hoje os resultados da literatura são difíceis de serem interpretados. Ainda há muita dificuldade em se diagnosticar corretamente o TPP em sua fase inicial e a maioria dos estudos carecem de metodologias adequadas.

O objetivo principal para o uso destas drogas é inibir as contrações uterinas e adiar o nascimento por pelo menos 48h, em gestantes com até 34 semanas. Dessa forma, permitem o uso do corticosteroide, que também é indicado até 34 semanas a fim de evitar as complicações neonatais (síndrome da angústia respiratória, hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante e morte neonatal). Embora existam vários uterolíticos, nenhum deles é totalmente eficaz, pois não conseguem evitar a prematuridade por não eliminarem as causas subjacentes. Não se deve utilizar o uterolítico como terapia de manutenção na pós-tocólise porque não evita o TPP e nem melhora o prognóstico neonatal.

Atualmente, há três tipos de uterolíticos mais utilizados: os beta-2 agonistas (terbutalina, salbutamol e ritodrina), o antagonista de receptor de ocitocina

(acetato de atosiban) e o bloqueador de canal de cálcio (nifedipina). Todos diminuem a contratilidade porque promovem a queda do cálcio livre na célula miométrial. Dos três uterolíticos, os beta-2 agonistas tem sido cada vez menos utilizados devido aos efeitos colaterais maiores (principalmente cardiovasculares – hipotensão arterial, taquicardia, dispneia, edema agudo de pulmão e parada cardíaca) do que o antagonista de receptor de ocitocina e o bloqueador de canal de cálcio. Damos preferência ao antagonista de receptor de ocitocina que possui boa eficácia e maior segurança cardiovascular do que o bloqueador de canal de cálcio. Deve ser utilizado por até 48h e, se posteriormente, as contrações uterinas retornarem, seu uso poderá ser repetido por mais uma vez. Sua utilização segue o esquema proposto na Figura 9²².

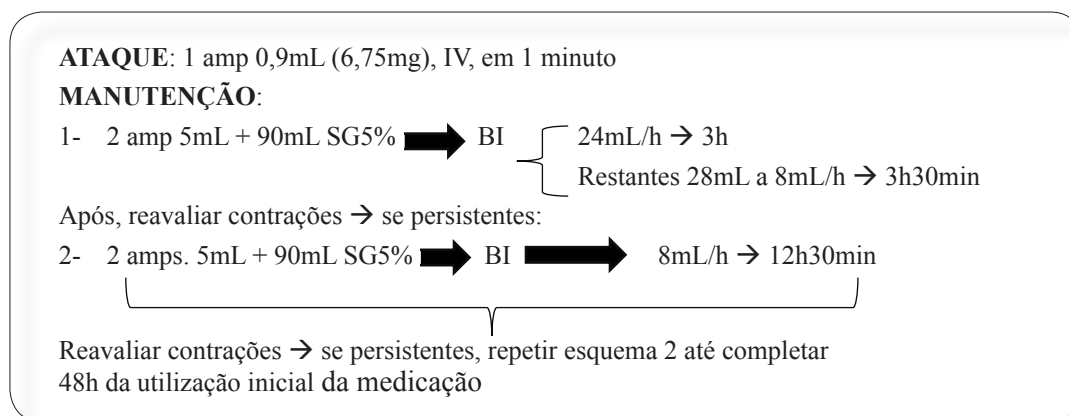


Figura 9 – Esquema terapêutico de utilização do acetato de atosiban

A nifedipina é registrada como droga anti-hipertensiva para ser utilizada fora da gestação e não para inibir TPP. Apesar disso, vem sendo recomendada como uterolítico por vários autores (uso *off label*). Como possui efeitos colaterais mais comuns a hipotensão arterial e a taquicardia, o pulso e a PA devem ser cuidadosamente monitorados durante o seu uso. Não deve ser utilizada em gestantes hipertensas ou com tendência à hipotensão arterial. Na literatura há vários esquemas posológicos e um dos mais utilizados é uma dose inicial de 2 cápsulas (de 10mg) – 20mg no total VO na 1ª hora e como manutenção – 1 comprimido (*retard*) de 20 mg VO de 6/6h nas 47 seguintes, totalizando 48h de tocólise²³.

Não associamos uterolíticos pelo risco de potencialização dos efeitos colaterais.

Simultaneamente à tocólise com qualquer uma dessas drogas, utilizamos cápsulas de progesterona natural (200 mg), por via vaginal, a cada 12 horas.

Pós-tocólise

Após a inibição do TPP e por ocasião da alta hospitalar, recomendamos à gestante repouso físico e sexual

e, apesar das controvérsias, a manutenção da progesterona natural (uma cápsula de 200 mg, via vaginal, a cada 12 horas) até 36 semanas de gestação. Não utilizamos uterolítico para a manutenção. O seguimento da gestação é feito por meio de controle semanal em ambulatório especializado.

Corticoterapia

Quando o nascimento prematuro é inevitável, a corticoterapia antenatal é a única intervenção capaz de reduzir as principais complicações neonatais, tais como, a SAR, hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante e morte. A primeira evidência em humanos de que os corticosteroides poderiam ser utilizados para a aceleração da maturidade pulmonar fetal, deve-se aos resultados do estudo conduzidos por Liggins e Howie²⁴, em 1972, em que se comparou a betametasona com placebo. Quando comparado ao grupo placebo, o grupo tratado mostrou redução significativa da SAR, bem como da taxa de mortalidade neonatal. Vários estudos posteriores confirmaram o resultado inicial e demonstraram não apenas o amadurecimento pulmonar fetal, mas também melhora

de outros resultados neonatais. Os corticosteroides atuam promovendo a expressão gênica de proteínas que aceleram a maturidade funcional e estrutural de células pulmonares e de outros órgãos.

Seguindo os principais estudos e consensos, utilizamos um ciclo único de betametasona, ou seja, 12mg IM/dia, com intervalo de 24h, entre 25 e 34 semanas. Este esquema poderá eventualmente ser repetido em gestantes com até 34 semanas com risco de nascimento nos próximos 7 dias, cujo primeiro ciclo de betametasona foi previamente administrado há pelo menos 14 dias. Seguindo a maioria dos estudos, não se deve fazer mais do que dois ciclos de corticosteroides. O acompanhamento em longo prazo de fetos submetidos a esquemas de repetições semanais revelou maiores riscos de reduções do perímetro cefálico, do peso e estatura ao nascer, além de alterações de comportamento na infância. Os efeitos indesejáveis estão de acordo com o que já se havia observado em estudos com animais – comprometimento da mielinização cerebral e

outras anomalias neurológicas, alterações do crescimento do tecido pulmonar e transtornos do desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal.

O uso de betametasona está contraindicado diante de infecções maternas e/ou ovulares e diabetes mellitus descompensado.

Profilaxia antibiótica intraparto para prevenção da infecção neonatal por estreptococo do Grupo B

O TPP, por si só, é importante fator de risco para septicemia neonatal por estreptococo do grupo B. A menos que se disponha de culturas vaginal e anal negativas, realizadas nas últimas cinco semanas, a melhor maneira de evitar a infecção neonatal é o tratamento profilático com antibiótico.

Assim, após a coleta das culturas e a confirmação do TPP, introduz-se o esquema antibiótico, conforme Figura 10.

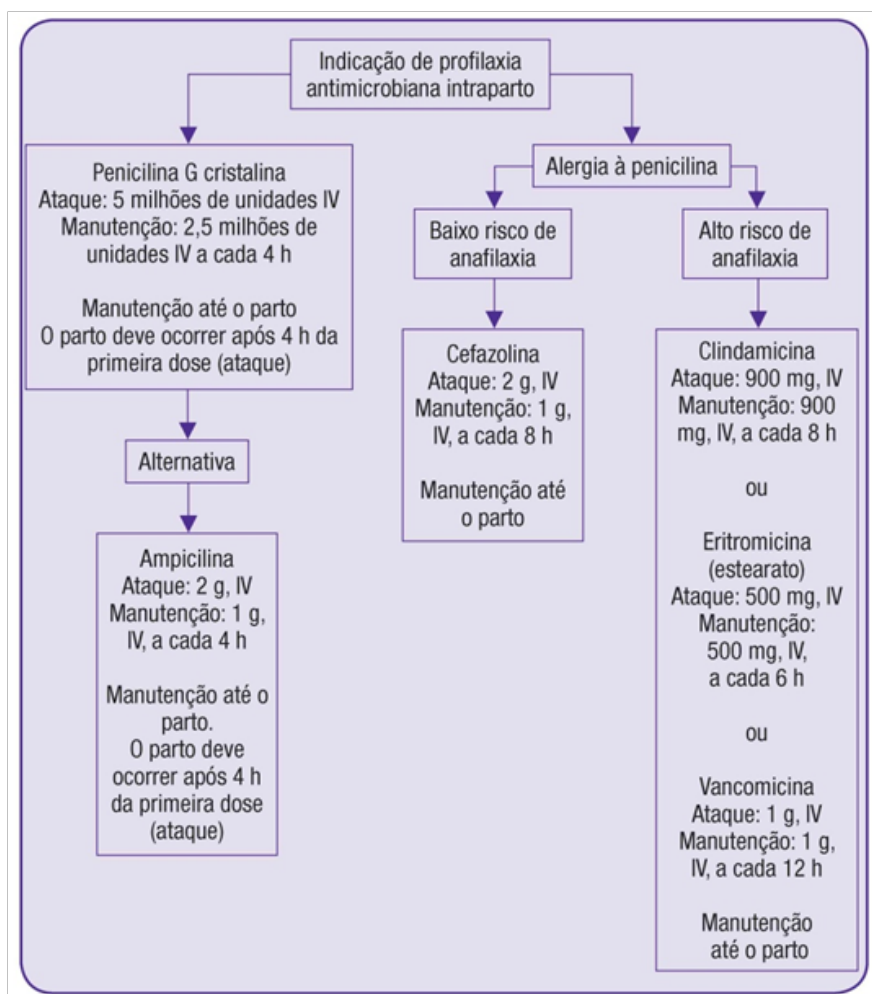


Figura 10 – Regime terapêutico adotado pela Clínica Obstétrica da FMUSP para a profilaxia da infecção neonatal pelo estreptococo grupo B.

Sulfato de magnésio para neuroproteção fetal

A análise conjunta dos resultados de cinco estudos envolvendo cerca de seis mil gestantes sugere que o sulfato de magnésio possa ter efeito neuroprotetor sobre o feto prematuro quando administrado antes do seu nascimento (4,1% de paralisia cerebral no grupo tratado *versus* 5,3% no grupo placebo).

No entanto, esses estudos não são comparáveis entre si, pois tiveram objetivos e metodologias diferentes. Além disso, embora os efeitos colaterais maternos do sulfato de magnésio sejam bem conhecidos, o mesmo não se pode dizer em relação às repercussões neonatais em prematuros. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* orienta aqueles que se interessarem por utilizar sulfato de magnésio para neuroproteção a seguir protocolo específico, levando em conta critérios de inclusão, posologia, tocólise concomitante, monitorações materna e fetal de acordo com os estudos de maior casuística.

É importante salientar que o sulfato de magnésio não é eficaz como uterolítico. Portanto, não deve ser utilizado para inibir o TPP com base em seu possível efeito neuroprotetor. Ainda em relação à tocólise, deve-se destacar que há potencialização dos efeitos colaterais maternos

quando se associa o sulfato de magnésio aos betamiméticos e aos bloqueadores dos canais de cálcio.

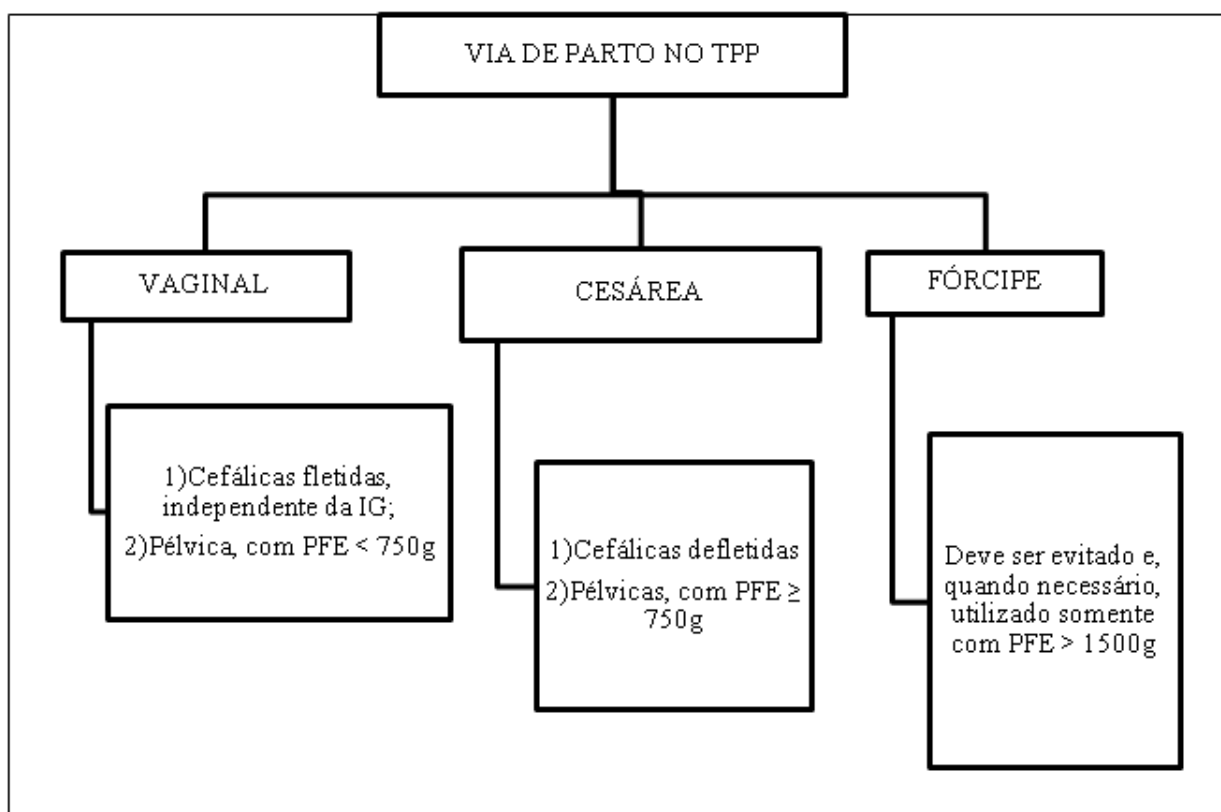
Considerando todos esses aspectos, optamos até então por não utilizar o sulfato de magnésio como neuroprotetor fetal até que seus benefícios e efeitos adversos sejam melhor avaliados em estudos conduzidos de maneira adequada.

Assistência ao parto prematuro

Diante da persistência das contrações uterinas e da progressão da dilatação cervical, o parto é irreversível, restando apenas a prestação de assistência adequada com o intuito de impedir a hipoxia e o trauma fetal.

A partir de 25 semanas de gestação, a vitalidade fetal deve ser atentamente avaliada por meio da amnioscopia e cardiocotografia intraparto.

A melhor via em caso de parto prematuro ainda é motivo de controvérsia, e a decisão deve ser precedida por avaliação criteriosa de cada caso. Devem ser considerados viabilidade, peso estimado do feto, apresentação fetal, condições do colo, integridade das membranas amnióticas, presença de intercorrências clínicas e/ou obstétricas, possibilidade de monitoração fetal, experiência da equipe e condições do berçário (Figura 11).



Legenda: PFE: peso fetal estimado; IG: idade gestacional

Figura 11 – Escolha da via de parto no TPP

Alguns cuidados devem ser tomados durante a assistência ao parto de prematuros:

1) Amniotomia tardia (dilatação cervical acima de 8cm) para proteger polo cefálico;

2) Episiotomia com extensão suficiente para permitir o nascimento sem resistência perineal;

3) Desprendimento do polo cefálico e do biacromial lentos, a fim de evitar traumas sobre o sistema nervoso central e o plexo braquial, bem como favorecer expressão torácica durante a passagem pelo canal de parto, permitindo expansão pulmonar adequada;

4) Para realização da histerotomia, prefere-se incisão transversa sempre que possível, mas se o segmento estiver mal preparado, utiliza-se incisão segmento-corporal longitudinal. A extração fetal deve ser lenta e delicada, com nascituro empelcado;

5) Evitar o uso de tranquilizantes e sedativos potentes durante o trabalho de parto;

6) Dar preferência para a analgesia combinada (raqui

e peri), que permite minimizar a reação de estresse em resposta à dor e à ansiedade materna e suas consequências sobre o feto. O momento adequado da analgesia é aquele em que a parturiente a julga necessária;

7) Em relação à anestesia para a cesariana, prefere-se a raqui-anestesia com agulha fina ou duplo bloqueio, em que se utiliza menor concentração de anestésico, havendo menor comprometimento fetal;

8) Atenção às gestantes submetidas recentemente à tocólise com betamiméticos, pela possibilidade de interação medicamentosa entre eles e as drogas anestésicas, que leva à hipotensão arterial materna. Recomenda-se que, após suspensão da tocólise, seja obedecido intervalo de pelo menos duas horas até a anestesia;

9) O momento ideal para o clampeamento do cordão umbilical no prematuro ainda é controverso.²⁵ Realizamos o clampeamento entre 45 e 60 segundos após o nascimento, mantendo o recém-nascido em nível inferior ao da placenta, sem praticar ordenha.

REFERÊNCIAS

1. Preterm Labor. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. *Williams obstetrics*. 24th ed. McGraw Hill Education; 2014. p.829-61.
2. Iams JD. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 2014;370:3, 254-61. doi: 10.1056/NEJMc1402822
3. Goldenberg RL, Culthane JF, Iams JD, Romero R. Preterm birth 1: epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
4. Simhan HN, Berghella V, Iams JD. Preterm Labor and Birth. In Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p.624-53.
5. Bittar RE, Zugaib M. Indicadores de risco para o parto prematuro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(4):203-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000400008>.
6. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;12(4):964-73. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182723b1b.
7. Bittar RE, Fonseca EB, Carvalho MHB, 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;29:562-67. doi: 10.1002/uog.3989.
8. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):532-6. doi: 10.1097/01.AOG.0000154157.22500.1d.
9. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PPS, Fonseca ESVB, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:135-9. doi: 10.1002/uog.32.
10. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women at threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:426e1-426e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.017.
11. Carvalho MHB, Bittar RE, Maganha PPS, Pereira SY, Zugaib M. Associação da vaginose bacteriana com o parto prematuro espontâneo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2001;23(8):529-33. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032001000800008>.
12. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:419. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.41>.
13. Fonseca EB, Bittar RE, Damião R, Zugaib M. Prematurity prevention: the role of progesterone. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(2):142-7. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283294770.
14. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolardes KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007;357:462-9. doi: 10.1056/NEJMoa067815.
15. Society for Maternal Fetal Medicine Publications

- Committee. ACOG Committee Opinion n. 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2008;112:963-5. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818b1ff6.
16. Brizot ML, Hernandez W, Liao AW, Bittar RE, Francisco RPV, Krebs VLJ, Zugaib M. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:82.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.021.
 17. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:3.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.051.
 18. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1044-52. doi: 10.1056/NEJMoa1511014.
 19. 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. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70271-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70271-5).
 20. Fell DB, Sprague AE, Grimshaw JM, et al. Evaluation of the impact of fetal fibronectin test implementation on hospital admissions for preterm labour in Ontario: a multiple baseline-series design. *BJOG.* 2014;121:438-46. doi: 10.1111/1471-0528.12511.
 21. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, Seed PT, Shennan H. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212:89.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.055.
 22. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032008000200007>.
 23. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016;387:2117-24. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00548-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00548-1)
 24. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972;50:515. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/50/4/515.full.pdf>.
 25. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al. Delayed versus immediate cord sampling in preterm infants. *N Engl J Med.* 2017;377:2445-2455. doi: 10.1056/NEJMoa1711281.

Recebido em: 07.02.18

Aceito em: 06.04.18