

O USO DAS DROGAS TOCOLÍTICAS NO TRABALHO DE PARTO PREMATURO

GERVÁSIO MIKAMI¹
LUCIANE CAZARIN¹
CARLOS ALBERTO MORIMITZU²
SINÉSIO MOREIRA JÚNIOR²

MIKAMI, Gervásio; CAZARIN, Luciane; MORIMITZU, Carlos Alberto; MOREIRA, Sinézio Junior. O uso das drogas tocolíticas no trabalho de parto prematuro. *Semina: Ci. Biol./Saúde*, v. 16, n. 2, p. 331-339, jun. 1995.

RESUMO: A prematuridade é uma das principais condições mórbidas na obstetrícia e na neonatologia, tendo uma prevalência aproximada de 10% das gestações. A profilaxia é o ponto mais importante para a redução destes índices epidemiológicos, mas em muitos casos faz-se necessária a instituição de medidas terapêuticas, como o uso das drogas tocolíticas, tais como os betamiméticos, inibidores da prostaglandina e o sulfato de magnésio. A escolha correta da droga deve ter uma indicação precisa, por meio de critérios clínicos que indiquem a inibição do trabalho de parto prematuro e de uma análise crítica das drogas disponíveis, através do estudo de sua eficácia, da sua farmacologia, do estado materno-fetal e dos potenciais efeitos colaterais ocasionados pela droga.

PALAVRAS-CHAVE: Parto prematuro, prematuridade, tocolise, drogas tocolíticas.

INTRODUÇÃO

A prematuridade constitui uma das principais condições mórbidas tanto para os obstetras, quanto aos neonatologistas, sendo responsável por cerca de 75% da morbimortalidade neonatais (BIAGIONI et al, 1988; CAMANO & BERTINI, 1992; REZENDE & MONTENEGRO, 1992; STRINGARI et al, 1989). Muitos pré-termos necessitam de cuidados intensivos neonatais, que quando considerados em termos de custo por paciente, a UTI neonatal é classificado como o mais caro item entre os serviços de assistência à saúde; até mais do que uma cirurgia coronariana, ou um programa de transplantes de órgãos (CAMANO & BERTINI, 1992; MCLEAN et al., 1993; STRINGARI et al., 1989).

Atualmente, o uso de drogas tocolíticas para suprimir o Trabalho de Parto Prematuro (TPP) está sendo largamente empregado (BEHLE, 1990; BESINGER & NIEBYL, 1990; STRINGARI et al., 1989). Os tocolíticos ou uterolíticos proporcionam, por vezes, bons resultados na inibição do TPP. São fármacos capazes de deprimir ou mesmo inibir a atividade contrátil do miométrio. No entanto, o obstetra não pode ter em mente que, na prática, a terapia tocolítica apresenta-se sempre, na maioria dos casos, com sucesso. O fator que mais influencia o sucesso da terapia tocolítica é a sua instituição precoce, e portanto o diagnóstico precoce do TPP. Se o cérvix estiver dilatado mais de 3 cm ou apagado mais de 50% no momento do diagnóstico, há redução de 50% na

efetividade do tratamento (MCLEAN et al., 1993).

Antes da instituição de qualquer modalidade terapêutica é indispensável a avaliação das condições da vitalidade fetal, uma vez que o TPP pode representar mecanismo protetor natural para eximir o conceito de ambiente uterino adverso. A tocolise tem mostrado efeito insignificante sobre a taxa geral de ganho ponderal fetal, mas pode beneficiar especificamente certas gestantes.

Somente 20 a 30 % das pacientes com TPP são eletivas para a terapêutica tocolítica. Cerca de 40% das pacientes apresentam contra-indicações para a tocolise, como rotura prematura das membranas, morte fetal, anomalias congênitas fetal, hemorragia materna (placenta prévia, descolamento prematuro da placenta), corioamnionites, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, retardo de crescimento intra-uterino, patologias maternas graves (hipertensão, hipertireoidismo, diabetes, neoplasias malignas, nefropatia crônica, etc), isoimunização feto-materna, poliidrâmnio e dilatação cervical maior que 4 cm. Outros 20 a 30% das pacientes com TPP podem ter complicações na gravidez que determinem sua interrupção precoce (GRABER, 1992).

Portanto, os obstetras defrontam-se com três problemas difíceis para a seleção das pacientes para o uso destas drogas. O primeiro refere-se às características do TPP efetivo; o segundo relaciona-se com o reconhecimento das contra-indicações fetais; e o terceiro consiste na diferenciação entre o feto pré-termo e feto com crescimento retardado. É dentro deste

1 - Alunos de Graduação do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Londrina.

2 - Departamento Materno-Infantil e Saúde Comunitária - Setor de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Estadual de Londrina, Caixa Postal 6001, Londrina, Paraná, Brasil, CEP 86051-970.

contexto que a problemática da relação risco benefício está alicerçada.

Apresentaremos a seguir as principais medidas terapêuticas utilizadas em nosso meio e na literatura para o TPP; enfatizando sobretudo as drogas tocolíticas, principalmente os betamiméticos, em particular a ritodrina, usado largamente nos Estados Unidos.

REPOUSO, HIDRATAÇÃO E SEDAÇÃO

Em uma percentagem significativa de TPPs, as contrações uterinas diminuem com o repouso no leito. Num estudo recente deste fenômeno, 55% das pacientes responderam à pré-terapia com repouso, hidratação e sedação, enquanto 45% necessitaram de terapia tocolítica (BESINGER & NIEBYL, 1990). Mas ainda há muita controvérsia em relação à eficácia destas medidas. Hueston considera a hidratação útil em pacientes leve ou moderadamente desidratadas que apresentam irritabilidade uterina, pois não se mostra eficaz em interromper o TPP verdadeiro. De fato, a hiper-hidratação deve ser evitada, desde que esta medida poderá levar a uma série de complicações se os agentes tocolíticos específicos forem empregadas subsequentemente, principalmente no caso das drogas betamiméticas. A hidratação é proposta a partir da teoria de que aumentaria o fluxo sanguíneo útero-placentário e então diminuindo a atividade uterina. Ela não deve exceder a 500ml. A sedação também teria indicação apenas para a irritabilidade uterina, pois é inefetiva no TPP (HUESTON, 1989).

AGENTES TOCOLÍTICOS

Os agentes tocolíticos são as principais alternativas terapêuticas para o TPP. Em ensaios clínicos controlados, os agentes inibidores da contratilidade uterina prolongaram significativamente

resposta uterina à ocitocina endógena e à contração induzida pela infusão de prostaglandina PGE_2 . A supressão da atividade uterina ocasionada pelo etanol parece ser devido à inibição da secreção de ocitocina, redução dos receptores miometriais de ocitocina e um antagonismo não competitivo a nível de útero.

Num estudo CAVALCANTI et al., 1989, observaram 17 gestantes entre a 24ª e a 36ª semanas de gravidez, em trabalho de parto com bolsa íntegra e contrações de média intensidade foram observadas. Estas pacientes receberam infusão endovenosa de soro glicosado a 5%, 420 ml, álcool absoluto a 95%, 80 ml. As gestações foram prorrogadas, em média, por quatro semanas, tendo os conceptos nascido vigorosos, não apresentando complicações imputáveis à droga. Apesar do etanol ser mais efetivo do que o placebo na inibição do TPP, em muitos estudos randomizados e comparativos, foi menos efetivo do que a isoxsuprina, ritodrina, terbutalina ou sulfato de magnésio (BESINGER & NIEBYL, 1990). As complicações mais comuns são o risco de infecção materna observada com altas doses; náuseas, vômitos, com risco de aspiração e agitação prolongada seguido de sedação. O etanol passa rapidamente para o feto, que não consegue metabolizar a droga tão rapidamente quanto a mãe. Em vista desta eficácia indefinida, efeitos colaterais maternos significativos e a preocupação sobre a toxicidade neonatal, o uso do etanol endovenoso para o tratamento do TPP está limitado (ABEL, 1981).

AGENTES BETAMIMÉTICOS

Os agentes agonistas beta-adrenérgicos são relaxantes da musculatura lisa, por ação direta em receptores β_2 . Existem dois tipos de receptores β descritos em seres humanos: receptores β_1 , que predominam no coração, intestino delgado e tecido adiposo; e receptores β_2 , que são mais numerosos em musculatura lisa do útero, vasos sanguíneos,

responsáveis pelos efeitos adversos associados ao uso dessas medicações. Efeitos colaterais cardiovasculares maternos são os mais freqüentes, incluindo hipotensão diastólica, que resulta em reflexo compensatório com aumento da freqüência cardíaca, rendimento cardíaco, débito cardíaco, e da pressão arterial sistólica (Tabela 1) (BEHLE, 1990).

Outras alterações relacionadas ao uso dos beta agonistas são um aumento significativo na velocidade de contração ventricular e provavelmente algum efeito inotrópico e cronotrópico direto sobre o coração. Portanto, estas drogas não devem ser administradas em pacientes com cardiopatia inerente. As arritmias cardíacas também foram descritas com a terapia adrenérgica. O mais comum é a taquicardia supraventricular, mas pode haver fibrilação atrial, contração atrial prematura e ectopia ventricular. A isquemia miocárdica pode ser conseqüente ao uso dos beta agonistas, pelo consumo maior de oxigênio pelo miocárdio, levando ao quadro de dor torácica em muitas pacientes, apesar do ECG não demonstrar alterações sugestivas de isquemia. Uma análise minuciosa do ECG de pacientes fazendo uso de ritodrina EV, sugere que a maioria destes achados podem ser atribuídos a distúrbios eletrolíticos e não à isquemia miocárdica (BESINGER & NIEBYL, 1990).

através da membrana celular (BESINGER & NIEBYL, 1990). Outros efeitos descritos com o uso destes agentes tocolíticos incluem elevação da transaminase sérica materna, íleo paralítico, vasoespasm cerebral em pacientes com história prévia de enxaqueca, e parada respiratória decorrente de fraqueza muscular intensa associada à miastenia gravis (Tabela 3) (BEHLE, 1990).

A transferência placentária desta droga é rápida e induz uma resposta típica de estímulo beta-adrenérgico no feto com elevação da freqüência cardíaca fetal por efeito direto sobre o miocárdio fetal (BESINGER & NIEBYL, 1990). A ecocardiografia demonstrou espessamento do septo ventricular fetal. Alterações no fluxo sanguíneo útero-placentário foram descritas em animais e humanos. O uso dos agonistas beta-adrenérgicos durante o sofrimento fetal agudo resultou numa melhoria no Apgar neonato e do pH do cordão umbilical. A administração pré-parto tem diminuído a incidência de membrana hialina, resultante do aumento na secreção de surfactante. A hipoglicemia é comum no recém-nascido prematuro e os agonistas beta-adrenérgicos foram associados às alterações na homeostase da glicose no neonato. Nenhuma alteração significativa de crescimento, circunferência cefálica,

Estudos clínicos randomizados subsequentes demonstraram contradições sobre a real eficácia da ritodrina no TPP. Num estudo com 29 pacientes não houve prolongamento da gestação ou ganho de peso ao nascer em pacientes tratadas com ritodrina em relação ao grupo tratado com placebo (SPELLACY et al., 1979). Este e muitos outros recentes estudos levantam uma série de questões sobre a eficácia da ritodrina no tratamento do TPP. Em outros estudos comparando a ritodrina e a terbutalina, não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de sucesso, o mesmo ocorrendo quando comparados a ritodrina com o sulfato de magnésio (LEVENO & CUNNINGHAM, 1992).

A ritodrina relaxa a musculatura lisa agindo no sistema adenilciclase, aumentando a atividade da bomba de sódio e potássio; deste modo; ocasionando um influxo de cálcio, interferindo com a atividade da cadeia leve quinase da miosina, que inibe a interação entre a actina e miosina e portanto ocasionando a inibição uterina (BESINGER & NIEBYL, 1990).

A manutenção com ritodrina via oral tem se mostrado eficaz na prevenção do trabalho de parto prematuro recorrente, permitindo o acompanhamento ambulatorial dessas pacientes. Num estudo, a gravidez foi prolongada por 40 dias com terbutalina endovenosa e via oral, quando comparado com 22 dias com ritodrina endovenosa e via oral (CARITIS et al., 1984). A administração via oral de 10 mg de ritodrina, leva a uma concentração sérica máxima de 31 ± 7 ng/ml em aproximadamente 30 minutos (GANDA et al., 1980).

A ritodrina endovenosa é usualmente administrada numa dosagem de 50 a 100 μ g/minuto e aumentado a cada 15 a 20 minutos até a cessação das contrações uterinas ou o aparecimento de efeitos colaterais. A dosagem máxima é de 350 μ g/minuto. A dose total não deve exceder a 120mg diária. A concentração terapêutica é alcançada rapidamente, com uma meia vida na fase inicial de 6 a 9 minutos, seguido da fase de eliminação bifásica, com meia vida de 2 a 3 horas. A droga é excretada tanto na forma livre como na conjugada, pela urina. Há uma ampla variação nas taxas de metabolismo e excreção desta droga. A transferência transplacentária é rápida. Mesmo com a interrupção da terapia, os níveis de ritodrina no cordão umbilical permanecem altos até 5 horas, o que está diretamente relacionado com a dosagem e o intervalo de tempo entre a interrupção e o parto. Portanto, uma vez reconhecido o insucesso da terapia tocolítica e com o parto iminente, é indicado a interrupção de seu uso (BESINGER & NIEBYL, 1990).

Os efeitos colaterais da ritodrina relacionam-se com a dosagem e a taxa de infusão da droga, portanto uma administração lenta poderá permitir dar continuidade à terapia tocolítica nas pacientes que apresentam tais efeitos adversos da ritodrina. Alguns autores relatam resultados superiores com a ritodrina intramuscular (5 a 10 mg a cada 2 a 4 horas), com poucos efeitos colaterais, alcançando a concentração

sélica máxima de 97 ± 5 ng/ml em 10 minutos quando administrada numa dosagem de 10 mg (BESINGER & NIEBYL, 1990).

Existe taquicardia que é correlacionada à dose e ao aumento no rendimento cardíaco, que provavelmente resulta de uma resposta reflexa à baixa pressão diastólica, combinada com ações diretas em receptores beta-2-adrenérgicos no coração. A secreção de renina é aumentada, o que, presumivelmente, contribui para a diminuição da excreção renal de sódio, potássio e água. Outros efeitos adversos que podem ser ocasionadas pela ritodrina são dor torácica, cansaço, palpitações, alterações de EEG, arritmias, e hiperglicemia.

As complicações neonatais relacionadas à ritodrina são mínimas, e são associadas à hipoglicemia, hipertensão e hipocalcemia. Gestações múltiplas apresentam risco aumentado de ocorrência de edema pulmonar com estes agentes tocolíticos.

TERBUTALINA

Têm se investigado a validade do uso da Terbutalina (Brethine / Bricanyl) na prevenção da recorrência do TPP. O primeiro estudo duplo-cego controlado foi realizado em 1976, no qual 30 pacientes receberam terapia intravenosa por pelo menos 8 horas com manutenção subcutânea e oral até a 36ª semana de gestação. O parto foi prolongado até a 36ª semana em 80% do grupo tratado com a terbutalina e apenas em 20% do grupo que recebeu placebo. O peso médio ao nascer no grupo tratado foi 3000g quando comparado aos 2190g do grupo controle (PROCIANOY & PINHEIRO, 1982). Num estudo recente duplo-cego controlado, com um protocolo similar, não foi demonstrado qualquer diferença significativa em relação ao grupo que recebeu placebo, no peso ao nascer ou na incidência de SAR (HOWARD et al., 1982).

A infusão intravenosa de terbutalina alcança os níveis terapêuticos rapidamente, com uma meia vida de 3,7 horas. A grande variação entre a concentração plasmática (12,8 a 31,5 ng/ml) com as dosagens recomendadas foi observado e reflete possivelmente a ampla variação entre as porções livre e conjugada excretadas pela urina de paciente para paciente. Em vista desta variação recomenda-se a titulação para cada indivíduo para maximizar os efeitos sobre a inibição uterina e minimizar os efeitos colaterais. O equilíbrio entre as concentrações materna e fetal ocorre em uma hora. A administração subcutânea ocasiona rápida absorção, com meia vida de sete minutos e têm-se preconizado numa dosagem de 0,25mg a cada 20 a 60 minutos até a diminuição das contrações. Um estudo recente demonstrou eficácia semelhante entre a via intravenosa e a subcutânea (LYRENAS et al., 1986). A administração via oral resulta em picos de concentrações séricas muito variados (1,5 a 8,3 ng/ml) após 1 hora, com concentrações bem inferiores às dadas por via endovenosa. Os efeitos colaterais da

terbutalina são semelhantes às da Ritodrina (BESINGER & NIEBYL, 1990).

ISOXSUPRINE

Isoxsuprine (Duvadilan, Vasodilan) foi um dos primeiros agentes beta-adrenérgicos utilizados para a inibição do TPP. Ele tem ação tanto em receptores beta₁, quanto em beta₂. Apesar de muitos estudos mostrarem relativa eficácia da droga, a frequência com que estão associados os efeitos colaterais tem limitado o uso clínico desta medicação. A hipotensão materna e taquicardia são as complicações mais comuns; mas ainda estão associados náuseas, vômitos, vertigens, desconforto abdominal e severo rash cutâneo. Os principais efeitos colaterais neonatais são hipocalcemia, hipoglicemia, hipotensão, íleo paralítico e morte neonatal.

A dose de 500µg/min pode ser dada inicialmente e depois pode ser aumentada para 1250µg/min, assegurando-se que os sintomas cardiovasculares não sejam severos. Uma vez obtido o relaxamento uterino, a droga deve ser continuada por mais 90 minutos.

SALBUTAMOL

O salbutamol é amplamente utilizado fora dos Estados Unidos como uterolítico e é a principal droga utilizada em nosso serviço. Sua via de administração, eficácia e efeitos colaterais são semelhantes aos de outros betamiméticos. O salbutamol pode ser administrado via venosa ou oral. Pela veia, 5mg são diluídos em 500 ml de soro glicosado a 5%. A dose é de 14 a 48µg/min, usualmente por seis a 12 horas. Pode ser prescrito via oral em doses de 4mg a cada seis horas, até a 36ª semana de gestação. Com doses altas pode-se observar taquicardia, aumento da pressão sanguínea e tremores, assim como palpitações e, às vezes, náuseas e vômitos (STRINGARI et al., 1989).

FENOTEROL

Na Alemanha, o fenoterol (Berotec) é usualmente associado com corticóides para aliviar o TPP e acelerar a maturidade pulmonar fetal. A dose usual é de 1 a 4µg/min em administração endovenosa. Uma vez cessadas as contrações, a droga deve ficar em um nível de manutenção por mais 12 horas. Após isso, 5mg podem ser dados por via sublingual em intervalos de seis a 12 horas, até a 36ª semana.

ORCIPRENALINA

A droga não tem sido motivo de estudo nos últimos anos. Apresenta como efeitos colaterais, diminuição da pressão arterial associada à taquicardia materna. Sobre o feto, aumenta a frequência cardíaca. A dose recomendada é de quatro a 40µg endovenosa em infusão contínua.

SULFATO DE MAGNÉSIO

É conhecido o efeito do sulfato de magnésio em inibir as contrações uterinas desde 1959. O mecanismo exato do efeito tocolítico do sulfato de magnésio é desconhecido. A droga está relacionada à diminuição da frequência das despolarizações das fibras musculares lisas e desacoplamento da unidade actina-miosina *ATP-linked* em estudos *in vitro*. Sugeriu-se também que o sulfato de magnésio compete com o cálcio para a entrada no retículo sarcoplasmático. A concentração necessária para a inibição da atividade uterina é de 4 a 8 mEq/litro (ROBERTS, 1984).

Estudos controlados mostram resultados superiores nos grupos tratados com sulfato de magnésio em relação aos tratados com placebo. Quando comparado com etanol, também houve maior eficácia do sulfato de magnésio (STEER & PETRIE, 1977). Já os estudos comparativos entre sulfato de magnésio e terbutalina ou entre sulfato de magnésio e ritodrina não mostraram diferenças estatísticas significativas (BESINGER & NIEBYL, 1990). A maior indicação para a aplicação do sulfato de magnésio em gestantes é a prevenção ou o controle da eclâmpsia ou pré-eclâmpsia severa. Em doses maiores do que usadas nestas situações, pode inibir efetivamente as contrações uterinas.

Em um estudo recente de 70 pacientes randomizados para tratamento com ritodrina endovenosa ou sulfato de magnésio seguido da terapia betamimética oral, o parto foi prolongado por mais de 7 dias em 75% das pacientes do grupo do sulfato de magnésio e 72% do grupo da ritodrina (HOLLANDER et al., 1987), sugerindo o uso clínico do sulfato de magnésio como agente tocolítico de primeira linha. A concentração sérica média de magnésio (6,4 ± 1,4 mg/dl) é obtido com uma taxa de infusão de 3g/hora. O magnésio é eliminado quase totalmente através dos rins. Todas as pacientes devem ser monitorizadas através do exame do reflexos tendinosos profundos e depressão respiratória. A perda dos reflexos profundos ocorrem com níveis séricos de 4 a 8 mEq/litro e a depressão respiratória pode ser vista com 12 a 15 mEq/litro. Acima deste nível pode ocorrer defeitos de condução cardíaca (Tabela 4) (HUESTON, 1989).

Os efeitos colaterais surgem quando o sulfato de magnésio é administrado rapidamente e incluem hipotensão transitória associada a sensação de calor e rubor. Foram descritos ainda, náuseas, rubor, queda da temperatura materna, íleo paralítico, edema agudo de pulmão, dor torácica, rigidez de nuca, sonolência, borramento da visão, sensação de queimação nos olhos, cefaléia, alterações no metabolismo do cálcio, por aumento da excreção renal e diminuição dos níveis séricos do hormônio da paratireóide (PTH). A dose excessiva pode provocar depressão respiratória e parada cardíaca (HUESTON, 1989). O sulfato de magnésio aumenta do fluxo sanguíneo uterino e placentário, sendo potencialmente útil em casos de hemorragia materna ou suspeita de insuficiência útero-

placentária. Sobre o lado fetal a droga está relacionada à queda na variabilidade da frequência cardíaca, hipotonia e sonolência neonatal. A principal desvantagem do sulfato de magnésio para seu uso clínico é a inexistência de preparados via oral para a terapia de manutenção uma vez controlados as primeiras contrações uterinas (BLAINE, 1993).

INIBIDORES DA PROSTAGLANDINA SINTETASE

As prostaglandinas são importantes moduladoras da contratilidade uterina. A produção de prostaglandinas, que está associada à contratilidade uterina, está relacionada com o influxo de cálcio através da membrana da fibra muscular. Todos os atuais inibidores da prostaglandina sintetase agem na enzima cicloxigenase. A indometacina, naproxen (Naproxyn, Anaprox), e fenoprofen (Nalfon) exibem maior atividade inibidora sobre a contratilidade uterina do que a aspirina (FERREIRA et al., 1971).

O maior estudo clínico com indometacina como agente tocolítico de primeira linha foi realizada em 1984 e envolveu 252 pacientes (ZUCKERMAN et al., 1984). Um total de 222 (88%) pacientes tiveram uma prorrogação da gravidez por mais de 1 semana. A indometacina é administrada via oral, inicialmente numa dosagem de 50mg, seguido de 25mg a cada 4 horas por 24 horas; e as pacientes são observadas por possíveis recorrências. A droga é rapidamente absorvida, alcançando concentração plasmática máxima dentro de 1 a 2 horas. A absorção é mais lenta quando administrada em forma de supositório via retal (100 mg - dosagem inicial). A meia vida é de 2,2 horas. Atravessa a unidade placentária rapidamente para alcançar a circulação fetal em 15 minutos, ocorrendo o equilíbrio materno-fetal em 5 horas. A excreção ocorre em 11 a 15 horas (BESINGER & NIEBYL, 1990).

Os efeitos colaterais maternos da indometacina são mínimos. A queixa mais comum é a de náusea, queimação epigástrica e raramente hemorragia no pós-parto. O uso crônico está associado a alteração na atividade do linfócito T supressor tanto na mãe quanto no neonato. A indometacina deve ser evitada em casos de úlcera péptica ou disfunções hemorrágicas. A maior complicação potencial no feto ou no neonato é a oclusão prematura do ducto arterioso e a hipertensão pulmonar primária. Outras complicações perinatais que podem ocorrer são a insuficiência renal fetal resultando em oligodramnia, aumento da hemorragia neonatal e hiperbilirubinemia (por deslocamento da bilirubina dos sítios de ligação com a albumina pela indometacina).

Em suma, os inibidores da prostaglandina sintetase surgiram como agentes tocolíticos eficazes, facilmente administráveis e bem tolerados pelas pacientes para o tratamento do TPP. A maioria dos efeitos colaterais são raros e relacionados apenas às altas dosagens. A relação risco-benefício desses agentes tocolíticos podem justificar seu uso clínico com maior frequência.

DIAZÓXIDO

O diazóxido é uma tiazida sem efeito diurético; antihipertensivo que tem uma ação inibidora sobre a atividade miométrial em humanos, possivelmente pela ativação da enzima adenilciclase nas fibras musculares lisas, ocasionando diminuição do cálcio intracelular. O diazóxido tem ação rápida, porém de curta duração. O efeito hipotensor profundo associado ao uso do diazóxido tem limitado seu uso clínico como um agente tocolítico. A perfusão uteroplacentária sofre profundas alterações quando a hipotensão materna estiver presente. A hipotensão materna e a taquicardia compensatória são dose-relacionadas e dependentes da sensibilidade de cada indivíduo à droga. O diazóxido atravessa a barreira placentária, mas aparentemente causa apenas mínimas alterações sobre a hemodinâmica e a oxigenação fetal, em ausência de hipotensão materna. Está descrito também hiperglicemia materna e fetal com a administração do diazóxido. Apesar de se esperar uma hipoglicemia neonatal secundária ao hiperinsulinismo fetal, a maioria dos recém-nascidos não apresentam alterações na homeostase da glicose (BESINGER & NIEBYL, 1990).

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Estes agentes, tais como a nifedipina (Procardia / Adalat), nicardipina e verapamil (Calan / Isoptin) são capazes de inibir as contrações uterinas. A experiência clínica do uso destes medicamentos no tratamento do TPP é limitada. O primeiro estudo clínico com estes agentes tocolíticos para o TPP foi realizado na Europa em 1980 (ULMSTEN et al., 1980). Em dez pacientes com suspeita de TPP foi administrado uma dose inicial de 30mg e uma dose de manutenção de 20mg de 12 em 12 horas durante 3 dias, até a inibição das contrações uterinas. Todas tiveram a prorrogação do trabalho de parto. Em outro estudo semelhante, 20 mulheres com TPP receberam a medicação durante 3 dias, 15 das 20 pacientes tiveram a gravidez prolongada por mais de 3 dias (ULMSTEN, 1984). Num grupo de 8 pacientes com hipertensão crônica e TPP (idade gestacional média na admissão de 30 semanas) e que se submeteram a uma terapia contínua com nifedipina, todas se apresentaram normotensas e a gravidez prolongada até 38 semanas. Num estudo recente, o uso da nifedipina em associação à terbutalina VO em pacientes que não responderam ao tratamento com um único agente tocolítico, obteve sucesso com a gestação prolongada até a 36ª semana (KAUL et al, 1985).

Este grupo de drogas previne a influxo de cálcio extracelular no interior das fibras musculares lisas, por bloqueio da passagem do íon através dos canais voltagem-dependentes, mas podem também suprimir a liberação do cálcio do sarcolema intracelular e aumentar o efluxo do cálcio das fibras musculares lisas. Este efeito relaxante é inespecífico e pode resultar em vasodilatação periférica, bem como diminuir a

velocidade de condução atrioventricular no coração. O verapamil tem efeito mais específico sobre o coração do que a nifedipina, sendo contra-indicado seu uso como tocolítico. As alterações fisiológicas relacionadas à nifedipina são principalmente a hipotensão e consequente taquicardia reflexa, bem como cefaléia e rash cutâneo. A maior restrição para o uso clínico destas drogas é o efeito sobre o fluxo sanguíneo uteroplacentário, apesar de alguns estudos não demonstrarem efeitos colaterais significativos sobre o feto. A nifedipina parece ser o agente mais apropriado para uso a curto prazo em pacientes diabéticas.

A nifedipina pode ser administrada via oral ou parenteral. A concentração plasmática máxima é alcançada em 15 a 90 minutos após a administração oral, com uma meia vida no plasma de 2 a 3 horas. A excreção se faz inicialmente pelos rins (70%) e intestinos (30%) (FORMAN et al., 1981). A administração sublingual resulta em níveis plasmáticos terapêuticos da droga dentro de 5 minutos e pode ser a via de preferência por permitir algum controle da administração quando a hipotensão materna se torna manifesta.

AMINOFILINA

A aminofilina é uma metilxantina utilizada no tratamento da asma brônquica. Esta droga diminui a atividade uterina do útero de mulheres não gestantes, bem como suprime as contrações uterinas em preparados miometriais de animais e humanos. Seu mecanismo de ação é pela inibição da enzima fosfodiesterase, que é responsável pela degradação do AMPc para 5'AMP. O relaxamento uterino ocorre

particularmente quando é obtido um estímulo adicional sobre os receptores betamiméticos, sugerindo que a aminofilina pode complementar a ação tocolítica dos agonistas beta-adrenérgicos; mas esta questão ainda permanece obscura (BERG et al., 1983).

A aminofilina pode ser administrada via oral ou parenteral. A taquicardia é o efeito colateral mais importante, estando presente em aproximadamente 10% das pacientes. A taquicardia fetal também foi descrita. O feto prematuro que recebe aminofilina durante a gravidez tem a maturidade pulmonar acelerada após o parto, com incidência menor de SAR, por aumentar a produção *de novo* de fosfolípidios pulmonares (SEVANI et al., 1979).

CONCLUSÕES

Assim como aumentam as experiências clínicas com estes inúmeros medicamentos, cada vez se torna mais evidente que não existe uma droga tocolítica ideal disponível no momento. O uso desses tocolíticos ainda é matéria de muita controvérsia. Landesman encontrou indicação para o uso dessas drogas em apenas 25 a 30% dos casos. Portanto, é importante uma indicação precisa, através de critérios clínicos que indiquem a inibição do TPP e de uma análise crítica das drogas disponíveis para a indicação precisa para cada caso, através do estudo de sua eficácia, da sua farmacologia, do estado materno-fetal e dos potenciais efeitos colaterais ocasionados pela droga. Investigações futuras sobre esta importante entidade mórbida permitir-nos-ão o desenvolvimento de uma estratégia terapêutica mais efetiva na nossa batalha contra a prematuridade.

Tabela 1 - EFEITOS UTEROINIBIDORES E CARDIOVASCULARES DE ALGUMAS DROGAS BETAMIMÉTICAS. (+) EFEITO MODERADO, (++) EFEITO INTENSO, (>) INCREMENTO, (<) DIMINUIÇÃO. MODIFICADO DE BEHLE, FEMINA / MARÇO 1990.

DROGA	Infusão (µg)	Efeito inibidor sobre as contrações uterinas		Efeitos cardiovasculares maternos		
		Ampl.	Freq.	FCM	PA sist.	PA diast.
Isoxsuprina	500-1000	++	++	>>	<<	<<<
Etilefrina	250-500	++	++	>	>>	-
Orciprenalina	10	++	-	>	-	<
	20	+++	+++	>>	<	<<
Salbutamol	14-43	+++	+++	>	-	<
Terbutalina	5-20	+++	++	>>	<	<
Ritodrina	200-300	+++	+++	>>	-	<
Fenoterol	2	+++	++	>	-	<
	6	+++	+++	>>	-	<

Tabela 2 - EFEITOS DAS DROGAS BETAMIMÉTICAS MEDIADAS PELOS ADRENORRECEPTORES BETA 1 E BETA 2. MODIFICADO DE BEHLE, FEMINA / MARÇO 1990.

Beta 1	Beta 2
Aumento da frequência cardíaca	Relaxamento uterino
Aumento da contratilidade cardíaca	Vasodilatação
Aumento da excitabilidade das fibras cardíacas	Broncodilatação
Aumento da velocidade de condução	Aumento da contratilidade muscular estriada
Aumento do consumo de O ₂	Glicogenólise muscular e hepática com hiperglicemia, aumento dos ácidos láctico e pirúvico
Relaxamento intestinal	
Lipólise com aumento de ácidos graxos livres	
Glicogenólise muscular e hepática com hiperglicemia, aumento dos ácidos lácticos e pirúvico	

Tabela 3 - EFEITOS METABÓLICOS DOS AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS. MODIFICADO DE BEHLE, FEMINA / MARÇO 1990.

Aumentado	Inalterado	Diminuído
AMP	Hormônios pituitários	Ferro sérico
Glicose	Cálcio	Transferrina
Insulina	Fósforo	Potássio
Peptídeo C	Cortisol	Colesterol
Glucagon	Bilirrubina	Alanina
Ácidos graxos livres	Hepatoglobina	Estríol
Triglicerídeos	Creatinina	Bicarbonato
Lactato	Ácido úrico	
Piruvato	Sódio	
Glicerol	Cloreto	
Beta-hidroxi-butírico	HPL	
Ácido aceto-acético		
Renina		

Tabela 4 - EFEITOS DO SULFATO DE MAGNÉSIO. MODIFICADO DE HUESTON, AFP / NOVEMBRO 1989.

Níveis séricos de Sulfato de Magnésio (mg/dl)	Efeitos
4-8	Tocólise
8-10	Perda dos reflexos tendinosos profundos
10-15	Depressão respiratória, alterações na condução cardíaca
15-20	Anestesia geral
> 20	Parada cardíaca

MIKAMI, Gervásio; CAZARIN, Luciane; MORIMITZU, Carlos Alberto; MOREIRA, Sinézio Junior. The use of tocolitic drugs in the premature parturition. *Semina: Ci.Biol./Saúde*, v. 16, n. 2, p. 331-339, Jun. 1995.

ABSTRACT: *The prematurity is one of the main morbid conditions in obstetrics and neonatology, which prevails accounts for approximately 10 percent of all pregnancies. Prevention is the most important aspect to reduce this epidemiologic index, but in many cases it is necessary to institute therapeutic procedures like the use of tocolitic drugs, such as betamimetics, prostaglandin sintetase inhibitors and magnesium sulfate. The right choice of these drugs must have an exact indication by means of medical judgement, which shows the inhibition of the premature delivery, and also by a critical analysis of the available drugs by means of a study of their efficacy, farmacology, materno-fetal condition and of the potential side-effects of these drugs.*

KEY-WORDS: *Premature labor, prematurity, tocolysis, tocolytic drugs.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEL, E.L.: Critical evaluation of the obstetric use of alcohol in preterm labor. *Drug & Alcohol Dependence*, v. 7, p. 367, 1981.
- BEHLE, I.: Uterolíticos - I. *Femina*, v.3, p.184, 1990.
- BERG, G.; ANDERSSON, R.G.G.; RYDEN, G.: *In vitro* study of phosphodiesterase-inhibiting drugs: a complement to betasympathomimetic drug therapy in premature labor? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.145, p. 802, 1983.
- BESINGER, R.E.; NIEBYL, J.R.: The Safety and Efficacy of Tocolytic Agents for the Treatment of Preterm Labor. *Obst. Gynecol. Surv.*, v.45, n.7, p.415-43, 1990.
- BIAGIONI, R.S.; CHAVES, A.S.; AGUIAR, A.S.R.; GONÇALVES, M.M.; D'ÁVILA, I.; TORNELLI, M.L. Prevenção do parto prematuro. *Femina*, v.10, p.900-9, 1988.
- BLAINE, A.M.: Magnesium and preterm labor [letter]. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.168, p.1004-5, 1993.
- CAMANO, L.; BERTINI, A.M.: A parturição prematura. *Femina* v.10, p.1035-44, 1992.
- CARITIS, S.N.; TOIG, G.; HEDDINGER, L.A.: A double blind study comparing ritodrine and terbutaline in the treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.150, p.7, 1984.
- CAVALCANTI, H.; CAVALCANTI Jr, H.; CAVALCANTI, G.; MENDONÇA, F.; MENDONÇA, D.: Uso do etanol no tratamento do parto prematuro. *Femina*, v.12, p.1020-2, 1989.
- FERREIRA, S.H.; MONCADA, S.; VANE, J.R.: Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nature W.E.W. Biol.*, v.231, p.237, 1971.
- FORMAN, A.; ANDERSSON, K.E.; ULMSTEIN, U.: Inhibition of myometrial activity by calcium antagonist. *Semin. Perinatol.*, v. 5, p. 288, 1981.
- FUCHS, A.F.; FUCHS, F.: Ethanol for prevention of preterm birth. *Semin. Perinatol.*, v.5, p.236, 1981.
- GANDA, R.; DEZOETEN, L.W.; VAN DER SCHOOT, J.B.: Serum level of ritodrine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.17, p.117, 1980.
- GRABER, E.A.: Prematurity 1992. *Obstet. Gynecol. Surv.*, v.47, n.8, p.521-4, 1992.
- HOLLANDER, D.I.; NAGEY, D.A.; PUPKIN, M.J.: Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: a randomized comparison. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.156, p.631-7, 1987.
- HOWARD Jr, T.E.; KILLAM, A.P.; PENNEY, L.L.: A double blind randomized study of terbutaline in premature labor. *Milit. Med.*, v.147, p.305, 1982.
- HUESTON, W.J.: Prevention and Treatment of Preterm Labor. *Am. Family Physician*, v. 40, n. 5, p. 139-46, 1989.
- KAUL, A.F.; OSATHANONDH, R.; SAFON, L.E.: The management of preterm labor with the calcium channel-blocking agent nifedipine combined with the beta-mimetic terbutaline. *Drug Intell. Clin. Pharmacol.*, v. 19, p. 369, 1985.
- KRAPOHL, A.J.; ANDERSON, J.M.; EVANS, T.N.: Isoxsuprine suppression of uterine activity. *Obstet. Gynecol.*, v. 32, p. 178, 1968.
- LEVENO, K.J.; CUNNINGHAM, F.G.: Beta-Adrenergic Agonists For Preterm Labor. *N.Engl. J. Med.*, v.27, n.5, p.349-51, 1992.
- LYRENAS, S.; GRAHNEN, A.; LINDBERG, B.: Pharmacokinetics of terbutaline during pregnancy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.29, p. 619, 1986.
- MCLEAN, M.; WALTERS, W.A.W.; SMITH, R.: Prediction and Early Diagnosis of Preterm Labor: A Critical Review. *Obst. Gynecol. Surv.*, v. 48, n. 4, p.209-25, 1993.
- PROCIANOY, R.S.; PINHEIRO, C.E.A.: Neonatal hyperinsulism after short-term maternal beta sympathomimetic therapy. *J. Pediatr.*, v.101, p.612, 1982.
- REZENDE, J.; MONTENEGRO, C.A.B. Prematuridade. In: OBSTETRÍCIA FUNDAMENTAL. 6. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992; p. 340-51.
- ROBERTS, J.M.: Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. *Clin. Obstet. Gynecol.*, v.27, p.592, 1984.
- RYDEN, G.; ANDERSSON, R.G.G.; BERG, G.: Is the relaxing effect of beta-adrenergic agonists on the human myometrium only transitory? *Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.*, v.108, p.47, 1982.
- SEVANIAN, A.; GILDEN, C.; KAPLAN, S.A.: Enhancement of fetal lung surfactant production by aminophylline *Pediatr Res.*, v.13, p.1336, 1979.
- SPELLACY, W.N.; CRUZ, A.C.; BIRK, S.A.: Treatment of premature labor with ritodrine: a randomized controlled study. *Obstet. Gynecol.*, v.54, p.220, 1979.
- SPELLACY, W.N.; CRUZ, A.C.; BUHI, W.C.: The acute effects of ritodrine infusion on maternal metabolism: measurements of levels of glucose, insulin, glucagon, triglycerides, cholesterol, placental lactogen, and chorionic gonadotropin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.131, p.637, 1978.
- STEER, C.M.; PETRIE, A.H.: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am. J. Obstet Gynecol.*, v.129, p.1, 1977.
- STRINGARI, T.J.S.; OLIVEIRA, C.L.K.; ROITMAN, D.M.; BERTUOL, M.: Drogas bloqueadoras do trabalho de parto prematuro. *Femina*, v.10, p.836-40, 1989.
- ULMSTEN, U.: Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch. Gynecol.*, v.236, p.69, 1984.
- ULMSTEN, U.; ANDERSSON, K.E.; WINGERUP, L.: Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch. Gynecol.*, v.229, n.1, 1980.
- WAGNER, J.M.; MORTON, M.J.; JOHNSON, H.A.: Terbutaline and maternal cardiac function. *J.A.M.A.*, v. 246, p. 2697, 1981.
- ZUCKERMAN, H.; SHALEV, E.; GILAD, G.: Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. *J. Perinat. Med.*, v.12, p.19, 1984.