

FÁBIO ROBERTO CABAR¹
ROBERTO EDUARDO BITTAR²
CLÁUDIA MESSIAS GOMES³
MARCELO ZUGAIB⁴

O atosibano como agente tocolítico: uma nova proposta de esquema terapêutico

Atosiban as a tocolytic agent: a new proposal of a therapeutic approach

Artigos originais

Palavras-chave

Tocólise/métodos
Tocolíticos/efeitos adversos
Trabalho de parto prematuro/quimioterapia
Terbutalina
Oxytocina/antagonistas & inibidores

Keywords

Tocolysis/methods
Tocolytic agents/adverse effects
Obstetric labor, premature/drug therapy
Terbutaline
Oxytocin/antagonists & inhibitors

Resumo

OBJETIVO: avaliar um novo esquema terapêutico de emprego do atosibano quanto ao efeito tocolítico, eficácia e efeitos colaterais maternos e fetais. **MÉTODOS:** estudo prospectivo com 80 gestantes em trabalho de parto prematuro admitidas para tocolise. Critérios de inclusão: gestação única, presença de contrações uterinas regulares, dilatação cervical >1 cm e ≤3 cm, esvaecimento cervical ≥50%, idade gestacional entre 23 e 33 semanas e seis dias, membranas ovulares íntegras, índice de líquido amniótico >5 e <25 e ausência de doenças maternas, patologias feto-anexiais, restrição do crescimento fetal, sofrimento fetal e incompetência cervical. Critérios de exclusão: corioamnionite ou febre na vigência de tocolise. No grupo de estudo, utilizou-se atosibano com dose de ataque de 6,75 mg iv em bolus. Em seguida, infusão por três horas de 300 mcg/min e, após, 100 mcg/min durante três horas e 30 minutos. Se as contrações persistissem, mantinha-se infusão iv de 100 mcg/min durante 12 horas e 30 minutos e fazia-se nova avaliação, sucessivamente até completar 45 horas. No Grupo Controle, foi utilizado terbutalina; diluíram-se cinco ampolas de 2,5 mg de terbutalina em 500 mL de soro glicosado a 5% e foi iniciada a infusão intravenosa contínua, 20 mL/h. Na persistência de contrações uterinas, aumentava-se a velocidade de infusão da solução em 20 mL/h até que se conseguisse a parada das contrações uterinas. Quando foi atingida a dose na qual a paciente não apresentava atividade uterina, esta foi mantida por 24 horas. **RESULTADOS:** a idade gestacional no parto variou de 29 semanas e cinco dias a 40 semanas e seis dias. Em 97,5% dos casos foi possível postergar o parto em pelo menos 48 horas, com intervalo médio entre o início da tocolise e o parto de 28,2 dias. No Grupo Controle, em nove casos, o parto ocorreu em intervalo inferior a 48 horas após o início da tocolise (22,5%); o intervalo médio entre o início da tocolise e o parto foi de 5,3 dias (dp=1,8 dias). No grupo atosibano, observou-se algum efeito colateral em 27,5% das pacientes (náuseas, fogachos). Não houve taquicardia, dispnéia ou taquipnéia. No Grupo Controle, efeitos colaterais foram observados em 75% das pacientes (n=30) (palpitações, taquicardia, taquipnéia, cefaléia) e em 10% (n=4) a terapia com terbutalina teve que ser suspensa. Em 22,5% dos casos (n=9) foi diagnosticado taquicardia fetal. Não foi observado nenhum caso de morte neonatal precoce. **CONCLUSÕES:** o esquema terapêutico utilizado, com menores doses de atosibano, com menor tempo de infusão foi eficiente na tocolise, com bom perfil de segurança e baixa incidência de efeitos colaterais maternos, fetais e neonatais.

Abstract

PURPOSE: to test a therapeutic approach using atosiban for tocolysis, evaluating its safety and maternal and fetal side effects. **METHODS:** prospective study with 80 pregnant women with preterm labor admitted for tocolysis. Inclusion criteria: singleton pregnancy, regular uterine activity, cervical dilatation between 1 to 3 cm, cervical enfacement greater than 50%, 23 to 33 weeks and six days of gestational age, intact membranes, amniotic fluid index between 5 and 25, no maternal, fetal or placental diseases, no fetal growth restriction, no cervical incompetence, no fever. Exclusion criteria: chorioamnionitis or fever during tocolysis. Atosiban group: women received 6.75 mg atosiban iv in bolus, 300 mcg/min for three hours, then 100 mcg/min for three hours and thirty minutes. If uterine activity persisted, it was maintained iv infusion of 100 mcg/min for 12.5 hand that so for as long as 45 hours. Control group: women received terbutaline (five ampoules, 500 mL crystalloid solution) iv infusion, 20 mL/h. If uterine activity persisted, infusion velocity was raised (20 mL/h) until uterine contractions were absent. The dose was maintained for 24 hours.

Correspondência:

Fábio Roberto Cabar
Rua Raul Pompéia, 1.050, apto. 24
CEP 05025-011 – São Paulo/SP
E-mail: fabiocabar@uol.com.br

Recebido

25/09/2007

Aceito com modificações

13/02/2008

Trabalho realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Médico Assistente da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

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

³ Residente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

RESULTS: gestational age at birth was 29 weeks and five days to 40 weeks and six days. In atosiban group, the proportion of women who had not delivered at 48 hours was 97.5%, mean interval between tocolysis and birth of 28.2 days. In control group, birth occurred before 48 hours in 22.5% of the cases; mean interval between tocolysis and birth of 5.3 days. Maternal side effects were observed in 27.5% of cases of the atosiban group, none with tachycardia, dyspnea or tachypnea. In the control group, 75% of the cases referred palpitations, tachycardia, tachypnea or headache (drug infusion was interrupted in four cases). Fetal tachycardia was observed in 22.5% of the cases (n=9). No early neonatal death was observed. **CONCLUSIONS:** the therapeutic approach used showed to be effective for tocolysis, with low incidence of maternal, fetal and neonatal side effects.

Introdução

A prematuridade e suas conseqüências representam grave problema de saúde pública e constituem a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal¹. As complicações são mais freqüentes nos recém-nascidos com menos de 34 semanas, sendo mais comuns os distúrbios respiratórios, infecciosos e neurológicos.

A incidência da prematuridade varia de acordo com as características da população. A prematuridade na Europa situa-se entre 5 e 8% e vem se mantendo constante há alguns anos². No entanto, tem sido observado aumento de sua incidência em certas regiões, como nos Estados Unidos, onde foi documentada elevação da prematuridade de 14% entre os anos de 1994 e 2004 e que, atualmente, corresponde a 12,5% dos nascidos vivos³.

Aproximadamente 75% dos nascimentos prematuros são secundários à prematuridade espontânea em que ocorre o trabalho de parto prematuro⁴. Em alguns serviços nacionais com alta prevalência de gestações de alto risco, a incidência média de prematuridade chega a 22%, sendo que a metade desses casos é conseqüente ao trabalho de parto prematuro (TPP)^{5,6}.

A inibição das contrações uterinas é o último recurso de que dispõe o obstetra para adiar o nascimento prematuro com o objetivo de se completar um ciclo de corticosteróides antenatal e/ou para se transportar a gestante para serviço hospitalar terciário.

Em 1961, pela primeira vez, propôs-se o emprego de terapêutica medicamentosa com agente betamimético para a inibição das contrações uterinas. Posteriormente, outras drogas foram empregadas com a mesma finalidade, tais como sulfato de magnésio, etanol, bloqueadores do canal de cálcio, antiprostaglandinas, doadores de óxido nítrico e, mais recentemente, o antagonista da ocitocina (atosibano). No entanto, apenas duas dessas drogas foram desenvolvidas especialmente para inibir o TPP – a ritodrina (betamimético) e o atosibano. As outras foram adaptadas para esse fim. A utilização da ritodrina e outros betamiméticos freqüentemente é acompanhada de efeitos colaterais maternos potencialmente graves, como taquicardia, hipotensão arterial, hipocalemia, precordialgia, edema agudo pulmonar, inclusive com casos descritos de morte materna⁷. Outros efeitos colaterais menos graves incluem: cefaléia, emese, tremores de extremidades, febre e alucinações⁷.

O atosibano é um antagonista específico da ocitocina e foi avaliado clinicamente pela primeira vez em 1994⁸. O agente tocolítico mostrou-se eficaz para inibir as contrações uterinas e não apresentou efeitos colaterais significantes. Ao contrário dos betamiméticos, a especificidade pelos receptores da ocitocina no útero faz com que o atosibano mostre maior segurança clínica na inibição do TPP, com menos efeitos colaterais e riscos dos betamiméticos⁹⁻¹³.

Os estudos já realizados preconizam a utilização do atosibano por via intravenosa por 48 horas: dose inicial em bolus, seguida por infusão intravenosa contínua por 48 horas (300 mcg/min nas primeiras três horas e 100 mcg/min nas demais 45 horas). Apesar de a posologia tradicional demonstrar bons resultados, o elevado custo do tratamento pode inviabilizar sua utilização em centros médicos de países em desenvolvimento. Desta forma, buscamos com o presente estudo testar um esquema terapêutico com a utilização do atosibano como agente tocolítico em gestações únicas, avaliando a tolerabilidade e os seus efeitos colaterais maternos e fetais.

Métodos

Foram avaliadas prospectivamente 80 gestantes em TPP na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), atendidas no período de fevereiro de 2004 a junho de 2007. Foram selecionadas as gestantes que atendiam às seguintes condições: gestação única, idade gestacional compreendida entre 23 e 33 semanas e seis dias, membranas ovulares íntegras, feto vivo, ausência de quaisquer doenças maternas (pré-eclâmpsia, hipertensão arterial crônica, *diabetes mellitus*, cardiopatias, hipertireoidismo, asma, collagenoses, síndrome antifosfolípide, anemias, aloimunização). Quanto aos critérios feto-anexiais: ausência de qualquer condição patológica feto-anexial, ausência de restrição do crescimento fetal definido como feto com peso estimado inferior ao 10º percentil da curva de Hadlock pela ultra-sonografia obstétrica, ausência de sofrimento fetal diagnosticado por meio de perfil biofísico fetal, ausência de incompetência cervical, índice de líquido amniótico maior que 5 e menor que 25.

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP e as gestantes assinaram termo de consentimento após esclarecimento.

O trabalho de parto prematuro foi definido como a presença de contrações uterinas regulares a pelo menos cada cinco minutos (confirmadas pela monitoração das contrações uterinas), presença de dilatação cervical (>1 cm e ≤3 cm) e esvaecimento cervical maior ou igual a 50%. Foram excluídas as gestantes com diagnóstico de corioamnionite ou presença de febre (38°C) após início da tocolise. Após confirmação do diagnóstico de TPP, as gestantes eram submetidas a exame físico completo (clínico e obstétrico) e perfil biofísico fetal. Antes da instituição do tratamento, foram avaliadas a frequência cardíaca e respiratória materna, pressão arterial, ausculta cardíaca e pulmonar, temperatura, altura uterina, dinâmica uterina e condições do colo uterino.

A média de idade das pacientes foi de 28,4 anos (desvio padrão 6,5 anos); a idade gestacional no início da tocolise variou de 27 semanas e um dia até 33 semanas e seis dias, enquanto que a idade gestacional no parto variou de 28 semanas e um dia a 40 semanas e seis dias de gestação. Duas das pacientes incluídas no grupo que utilizou atosibano (5,0%) já haviam utilizado betamimético como agente tocolítico na gestação atual e, em outras duas pacientes (5,0%), o tratamento com atosibano foi realizado duas vezes na mesma gestação.

Aquelas que preenchiam os critérios de inclusão foram alocadas aleatoriamente em dois grupos para realização de tocolise: Grupo Estudo (40 gestantes) e Grupo Controle (40 gestantes). No Grupo Estudo, foi utilizado atosibano no seguinte esquema: inicialmente, utilizou-se uma dose de ataque com uma ampola (0,9 mL, 6,75 mg) intravenosa iv direto, durante um minuto. Em seguida, diluíram-se duas ampolas de 5 mL em 90 mL de soro glicosado a 5%, iv em três horas (velocidade de 24 mL/h). Após três horas, com o restante da solução (28 mL), diminuiu-se o gotejamento para 8 mL/h, durante três horas e 30 minutos. Após as seis horas e 30 minutos de infusão, se as contrações persistissem, continuou-se a infusão iv com duas ampolas de 5 mL em 90 mL de soro glicosado a 5%, na velocidade de 8 mL/h, durante 12 horas e 30 minutos, após a qual era realizada nova avaliação. Na persistência das contrações, repetia-se o último esquema por mais 12 horas e 30 minutos e, assim, sucessivamente até 48 horas no total.

No Grupo Controle, foi utilizado terbutalina no seguinte esquema: diluíram-se cinco ampolas de terbutalina em 500 mL de soro glicosado a 5% e foi iniciada a infusão intravenosa contínua desta solução na velocidade de 20 mL por hora (controlada por bomba de infusão). A atividade uterina era pesquisada a cada 20 minutos e, na persistência de contrações uterinas, aumentava-se a velocidade de infusão da solução em 20 mL/h, até que se conseguisse a parada das contrações uterinas. Quando foi atingida a dose na qual a paciente não apresentava atividade uterina, esta foi mantida por 24 horas. A partir de então, a velocidade de infusão era diminuída em 20 mL/h, a cada 20 minutos, até a suspensão total da infusão.

A cada 20 minutos, nas primeiras três horas, foram realizadas avaliações maternas e fetais com ausculta pulmonar e cardíaca maternas, avaliação da frequência respiratória e cardíaca materna, monitoração dos batimentos cardíacos fetais e das contrações uterinas durante dez minutos. A mesma avaliação foi realizada a cada 60 minutos, nas horas subsequentes. No Grupo Controle, a velocidade de infusão da droga era diminuída se a frequência cardíaca materna excedesse os 120 batimentos por minuto. Novo exame de perfil biofísico fetal foi realizado a cada 24 horas. Os dados foram registrados em instrumento de coleta de dados.

Ocorrendo inibição efetiva do TPP (parada das contrações uterinas), houve suspensão da terapia medicamentosa e a paciente ficou em observação clínica por mais 24 horas. Foi considerado sucesso na tocolise quando o parto aconteceu após 48 horas do início do tratamento com atosibano por via intravenosa.

Concomitantemente, foi realizada corticoterapia com a utilização de betametasona (dose de 12 mg ao dia por dois dias por via intramuscular) ou dexametasona (dose de 6 mg a cada 12 horas por dois dias por via intramuscular)⁴, visando acelerar a maturidade pulmonar fetal e diminuir a morbidade e mortalidade neonatal.

Utilizou-se a progesterona natural micronizada (200 mg via vaginal de a cada 12 horas) como terapêutica de manutenção até a 36ª semana. O seguimento das mesmas até o parto foi realizado semanalmente, no Setor de Baixo Peso Fetal do Ambulatório da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

Foram avaliados os seguintes parâmetros fetais e neonatais: frequência cardíaca fetal (antes e durante a administração do atosibano), idade gestacional no nascimento, peso do recém-nascido, índice de Apgar de nascimento e pH do sangue da artéria umbilical colhido do cordão do recém-nascido logo após o nascimento.

Para comparação entre proporções, foi utilizado o teste de χ^2 ou teste exato de Fisher. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

Resultados

No grupo de gestantes que receberam atosibano, em 75% dos casos (n=30), a administração da droga por seis horas e 30 minutos foi suficiente para inibir as contrações uterinas; em 15% dos casos (n=6), o tratamento foi feito por 48 horas ininterruptas; em 7,5% das pacientes (n=3), utilizou-se a droga por período de 19 horas e, em uma paciente, a infusão intravenosa da droga se deu por 23 horas contínuas. Observou-se falha de tocolise em uma paciente; esta foi internada em trabalho de parto com 29 semanas e quatro dias de gestação e, mesmo após instituição de terapia tocolítica, o parto ocorreu em 24 horas. Em 97,5% dos casos (39 gestantes), foi possível postergar o parto em pelo menos 48 horas (Tabela 1). Em todos estes casos, foi

realizada corticoterapia. O intervalo médio entre o início da tocolise e o parto foi de 28,2 dias ($dp=15,6$ dias).

No Grupo Controle, em 22,5% dos casos (nove pacientes), o parto ocorreu em intervalo inferior a 48 horas após início da tocolise – proporção significativamente maior do que aquela observada no Grupo Estudo ($p<0,001$); nos demais casos, foi possível postergar o parto em pelo menos 48 horas e foi administrada corticoterapia (Tabela 1); o intervalo médio entre o início da tocolise e o parto foi de 5,3 dias ($dp=1,8$ dias), período menor que o observado no grupo que recebeu atosibano ($p<0,001$).

Efeitos colaterais foram observados em 27,5% das pacientes ($n=11$) do Grupo Estudo (atosibano): 12,5% referiram náuseas ($n=5$), 7,5% apresentaram tonturas ($n=3$), 5% das pacientes queixaram-se de cefaléia ($n=2$) e 2,5%, de fogachos ($n=1$). Não houve referência à ocorrência de taquicardia, dispnéia ou taquipnéia maternas (Tabela 2). Os exames cardiotocográficos realizados durante a administração da droga não demonstraram taquicardia fetal. Por outro lado, no Grupo Controle, em metade das gestantes ($n=20$), notou-se a presença de palpitações/taquicardia e, em quatro destas, a terapia com terbutalina teve que ser suspensa. Em 20% dos casos, houve referência de dispnéia/taquipnéia pelas gestantes. Da mesma forma, em 22,5% das pacientes ($n=9$) foi diagnosticado taquicardia fetal (frequência cardíaca fetal maior que 180 batimentos por minuto). Houve diferença significativa na incidência de efeitos colaterais nos dois grupos (Tabela 2).

Tabela 1 - Intervalo entre início da tocolise e parto, de acordo com a idade gestacional nos dois grupos

Intervalo tempo/IG	Grupo Atosibano N (%)		Grupo Controle	
	n	%	n	%
<48 horas				
<28 sem	zero		2	5,0
28-33 sem 6 dias	1	2,5	7	17,5
48 horas a 7 dias				
<28 sem	2	5	1	2,5
28-33 sem 6 dias	2	5	21	52,5
Superior a 7 dias				
<28 sem	8	20	7	17,5
28-33 sem 6 dias	27	67,5	2	5,0

IG=idade gestacional.

Tabela 2 - Efeitos colaterais maternos na vigência de tocolise nos dois grupos

Efeito colateral	Grupo Atosibano		Grupo Controle	
	n	%	n	%
Taquicardia	zero		20	50,0*
Taquipnéia	zero		5	12,5*
Dispnéia	zero		3	7,5*
Náuseas	5	17,5		zero*
Tonturas	3	12,5		zero*
Cefaléia	2	5,0	2	5,0
Fogachos	1	2,5		zero*

* $p<0,05$.

Do ponto de vista neonatal, no grupo que recebeu atosibano, a média do peso de nascimento foi 2554,6 g ($dp=530,8$ g). Nenhum recém-nascido recebeu índice de Apgar no primeiro ou quinto minutos menor que sete. O pH do sangue arterial do cordão umbilical variou de 7,09 a 7,39 (média=7,23); em 10% dos casos ($n=4$), o pH de nascimento foi inferior a 7,20. Em 15% dos casos ($n=6$), os recém-nascidos apresentaram complicações nos primeiros sete dias de vida: três evoluíram com icterícia neonatal e foram tratados com fototerapia (7,5%), dois desenvolveram desconforto respiratório leve (5,0%) e um recém-nascido apresentou síndrome da membrana hialina e leucocitose (2,5%). Não foi observado nenhum caso de morte neonatal precoce.

No Grupo Controle, a média de peso de nascimento foi de 2.448,3 ($dp=439,0$), sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,2$). Dois recém-nascidos deste grupo receberam Apgar de primeiro minuto menor que sete e nenhum deles recebeu Apgar de quinto menor que sete. O pH do sangue arterial do cordão umbilical variou de 7,12 a 7,31 (média 7,25); em 7,5% dos casos ($n=3$), o pH de nascimento foi inferior a 7,20. Em 20% dos casos ($n=8$), os recém-nascidos apresentaram complicações nos primeiros sete dias de vida: dois evoluíram com icterícia neonatal e foram tratados com fototerapia (5,0%), quatro desenvolveram desconforto respiratório leve (10,0%) e dois recém-nascidos apresentaram síndrome da membrana hialina (5,0%). Não foi observado nenhum caso de morte neonatal precoce.

Discussão

Durante o trabalho de parto, a ocitocina estimula a contratilidade miométrial por meio da conversão do fosfatidilinositol trifosfato a inositol trifosfato. Esta molécula liga-se a uma proteína no retículo sarcoplasmático, levando à liberação de cálcio livre no citoplasma. Os antagonistas dos receptores da ocitocina competem com este hormônio pelos receptores presentes na decídua e no miométrio, impedindo o aumento do cálcio livre intracelular^{8,14}.

No primeiro estudo em que se utilizou o atosibano em infusão intravenosa por 48 horas, na primeira etapa, a droga foi aplicada em bolus e, a seguir, foi iniciado tratamento de manutenção com infusão intravenosa contínua por até 48 horas ininterruptas. Este esquema mostrou-se eficiente e dotado de menor incidência de efeitos colaterais maternos e fetais. O custo da droga representa, nestes casos, o principal fator de restrição ao uso da terapêutica em países em desenvolvimento.

A partir desta constatação, optamos por realizar a infusão intravenosa de manutenção de forma fracionada, ou seja, com reavaliações clínicas a cada 6 a 12 horas, ao invés de terapia contínua e universal por 48 horas. Em 75%

dos casos, foram necessárias apenas duas ampolas da droga (infusão intravenosa contínua por seis horas e 30 minutos), o que diminuiu sensivelmente o custo do tratamento sem comprometer sua eficácia. Mesmo com a utilização de atosibano por menor tempo que o preconizado tradicionalmente, observamos boa eficácia tocolítica, visto que, em 97,5% dos casos foi possível postergar o parto por pelo menos 48 horas, tempo suficiente para a realização de um ciclo de corticoterapia. A utilização de monitoração tocográfica das contrações uterinas para confirmação do TPP diminuiu a possibilidade de viés na seleção das pacientes.

A incidência de efeitos colaterais foi baixa no grupo de estudo; daquelas gestantes que receberam atosibano, nenhuma referiu palpitações ou dispnéia, bem como não foram diagnosticadas alterações nas frequências cardíaca ou respiratória ao exame físico das gestantes. Por outro lado, 35% das pacientes (14 gestantes) que receberam betamimético apresentaram palpitações e/ou dispnéia durante a infusão da droga. Em 10% (quatro gestantes) houve necessidade de interrupção do tratamento por apresentarem frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto. Acreditamos que a seleção de pacientes previamente hípidas possibilitou observar os efeitos colaterais exclusivamente atribuídos à droga utilizada. Possivelmente, pacientes hipervolêmicas (poliidrâmnio ou gestação gemelar) ou aquelas com restrições à utilização de drogas com atuação no sistema cardiovascular (betamiméticos) poderiam se beneficiar com a utilização do antagonista da ocitocina.

Da mesma forma, não houve o relato de alterações fetais no grupo que utilizou antagonista da ocitocina; a frequência cardíaca fetal não apresentou alteração durante a infusão deste agente tocolítico. O mesmo não pode ser dito das gestantes que receberam betamimético, pois em nove casos, a frequência cardíaca fetal esteve superior a 180 batimentos por minuto. Do ponto de vista neonatal, não houve diferenças entre os grupos; as alterações respiratórias neonatais descritas ocorreram em recém-nascidos com prematuridade extrema (idade gestacional <32 semanas) e estes evoluíram favoravelmente após tratamento em unidade de terapia neonatal intensiva.

Goodwin et al.⁸ foram os primeiros a utilizar o atosibano com fins tocolíticos. A droga se mostrou eficaz em inibir as contrações uterinas e não apresentou efeitos colaterais significativos. Este último aspecto despertou o interesse de pesquisadores que, em novos estudos com casuísticas maiores, demonstraram resultados parecidos^{9,15-17}.

Moutquin et al.⁹, em estudo multicêntrico, prospectivo, duplo-cego, com distribuição aleatória de 247 pacientes, compararam os resultados obtidos na tocolise com a utilização de atosibano ou ritodrina (betamimético): 126 pacientes receberam atosibano e 121 gestantes foram tratadas com ritodrina. A eficácia tocolítica, tolerabilidade e idade

gestacional média no parto foram semelhantes em ambos os grupos. Entretanto, a incidência de efeitos colaterais cardiovasculares maternos (dor torácica, taquicardia, dispnéia, palpitação) foi substancialmente menor no grupo que recebeu o atosibano (4,0 *versus* 84%; $p < 0,001$), bem como o índice de descontinuidade do uso da medicação (0,8 *versus* 29,8%). Do ponto de vista fetal, a principal alteração relatada durante a utilização das drogas foi taquicardia fetal (17,4% no grupo ritodrina), não sendo verificadas alterações na frequência cardíaca fetal com a utilização do atosibano. Os autores concluem que o atosibano é um agente tocolítico tão eficaz quanto a ritodrina para inibição do TPP e apresenta incidência menor de efeitos colaterais maternos e fetais.

Estudo multicêntrico europeu que incluiu 585 pacientes em TPP mostrou que o atosibano foi mais eficaz em prolongar o parto em pelo menos 48 horas quando comparado a outras medidas tocolíticas (utilização de betamiméticos, bloqueadores de canal de cálcio, sulfato de magnésio, repouso) (77,6% *versus* 56,6%; $p < 0,001$). A segurança clínica maternal e fetal foi superior no grupo de pacientes que recebeu atosibano. O perfil de segurança neonatal foi semelhante nos grupos¹⁰. Em população asiática, outro estudo multicêntrico controlado também concluiu que o atosibano foi mais eficaz em adiar o nascimento em até sete dias em gestantes com TPP quando comparado com a ritodrina, mas não houve diferença em postergar o parto por 48 horas entre os dois grupos. Os efeitos colaterais maternos foram menos frequentes no grupo de gestantes que recebeu atosibano¹².

No entanto, em recente revisão sistemática que incluiu 1.695 gestações (seis estudos)¹⁸, verificou-se que o atosibano não reduziu a incidência de parto prematuro e nem melhorou o resultado neonatal quando comparado ao placebo. Dois estudos controlados com placebo envolvendo 613 pacientes^{8,19} mostraram que o atosibano esteve associado com menor peso ao nascimento (média de redução de peso de 138 g) e maior incidência de reações adversas maternas do tipo náuseas e vômitos (RR=4,02) quando comparados com o placebo. Posteriormente, foi verificada que a randomização dos grupos foi inadequada, pois havia duas vezes mais mulheres com idade gestacional menor que 26 semanas no grupo atosibano do que no grupo placebo, ou seja, os grupos não eram homogêneos. Em pacientes com idade gestacional maior que 28 semanas, os resultados maternos e neonatais foram melhores no grupo atosibano.

Deve-se ressaltar, também, o possível papel da progesterona micronizada no tratamento pós-tocolise. Com base em estudos que sugerem que a progesterona diminui a taxa de nascimentos prematuros em gestantes de risco para o parto prematuro, a utilizamos de rotina na pós-tocolise^{20,21}. Dessa maneira, o emprego da progesterona pode ter contribuído para a alta incidência de casos em que o parto foi postergado por mais de sete dias.

Ressaltamos que este estudo apresenta algumas limitações, especialmente no que se concerne ao número de casos. Por outro lado, apesar de o atosibano já estar aprovado para uso como agente tocolítico no Brasil, até o presente momento, esse é o primeiro estudo em que é avaliado em nosso meio. Acreditamos que o antagonista

da ocitocina, ainda que utilizado em esquema terapêutico com menor tempo de infusão da droga, apresenta boa resposta tocolítica quando comparado à terbutalina, bom perfil de segurança, com baixa incidência de efeitos colaterais maternos, fetais e neonatais, configurando-se boa alternativa tocolítica.

Referências

- Zugaib M. Prematuridade. In: Zugaib M, editor. *Obstetrícia*. Barueri: Manole; 2008. p. 645-66.
- Coll RP, Albadejo MC, Bardón RF, Checa MJ. Análisis de la problemática del parto prematuro. Una visión epidemiológica. In: Roura LC, editor. *Parto prematuro*. Madrid: Medica Panamericana; 2004. p. 1-10.
- March of Dimes Perinatal Data Centers. PeriStats [Internet]. 2008 [cited 2008 Feb 12]. Available from: <http://www.marchofdimes.com/peristats/tlanding.aspx?reg=99&lev=0&to p=3&slev=1&dv=qf>
- Bittar RE. Trabalho de parto prematuro. In: Zugaib M, Bittar RE, editores. *Protocolos assistenciais da clínica obstétrica da FMUSP*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 537-44.
- Perroni AG, Bittar RE, Fonseca ESB, Messina ML, Marra KC, Zugaib M. Prematuridade eletiva: aspectos obstétricos e perinatais. *Rev Ginecol Obstet*. 1999;10(2):67-71.
- Souza E, Santos JFK, Bancher MM, Bertini AM, Camano L. Considerações sobre a prematuridade eletiva na Universidade Federal de São Paulo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1995;17(6):583-9.
- ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 147-December 1994. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;48(3):340-2.
- Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(2):474-8.
- Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1191-9.
- Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med*. 2007;35(4):305-13.
- Grignaffini A, Soncini E, Ronzoni E, Lo Cane F, Anfuso S, Nardelli GB. Clinical practice evaluation of combination of atosiban, ritodrine and ketoprofen for inhibiting preterm labor. *Minerva Ginecol*. 2007;59(5):481-9.
- Shim JY, Park YW, Yoon BH, Cho YK, Yang JH, Lee Y, et al. Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *BJOG*. 2006;113(11):1228-34.
- Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J*. 2006;47(5):361-6.
- Phaneuf S, Asbóth G, MacKenzie IZ, Melin P, López Bernal A. Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(6):1627-34.
- Goodwin TM, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol*. 1996;13(3):143-6.
- European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(5):413-22.
- Worldwide Atosiban versus Beta-agonist Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(2):133-42.
- Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004452.
- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1173-83.
- da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, 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(2):419-24.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007;357(5):462-9.