

# AMOXICILINA E METRONIDAZOL NA PREVENÇÃO DO PARTO PRÉ-TERMO

Estudo Prospectivo Aleatório e Duplo-Cego

Projeto de pesquisa apresentado à  
Escola Paulista de Medicina para  
obtenção do título de doutor em  
Medicina.



Pós-Graduanda: Marília da Glória Martins

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Anna Maria Bertini

Co-orientador: Prof. Dr. Wladimir Taborda

Coordenador CEPG - Obstetrícia:

Prof. Dr. Luiz Kulay Junior

### CONCEITO

Pré-termo é toda criança nascida antes da 37<sup>a</sup> semana ou menos que 259 dias, contadas a partir do primeiro dia do último período menstrual normal(OMS, 1969).

### INCIDÊNCIA DA PREMATURIDADE

- Escócia (Hall et al, 1985)-----6,8%
- França (Papiernik et al, 1985)-----5,6%
- USA (Novy et al, 1995)----- 9%
- América Latina (Bertini et al, 1997)-----10 a 43%
- Brasil (Bertini et al, 1997)-----11%
- EPM- UNIFESP(Bertini et al,1997)-----20 a 22%

# INTRODUÇÃO

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

FATORES PREDISPOONENTES  
PARA PARTO PRÉ-TERMO

```
graph TD; A([FATORES PREDISPOONENTES PARA PARTO PRÉ-TERMO]) --> B[situação socioeconômica e cultural precária]; A --> C[assistência pré-natal inadequada ou ausente]; A --> D[maior prevalência de infecções geniturinárias];
```

situação socioeconômica  
e cultural precária

assistência pré-natal  
inadequada ou ausente

maior prevalência de  
infecções geniturinárias

# INTRODUÇÃO

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

### Nascimento Pré-termo

Após a 30<sup>a</sup> semana



90 %

*Robertson et al, 1992*

Antes da 29<sup>a</sup> semana



66 %

*Cooper et al, 1993*

## INTRODUÇÃO

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

Nascimento Pré-termo

```
graph TD; A([Nascimento Pré-termo]) --> B[Morbidade a curto e longo prazo.]; A --> C[Mortalidade perinatal - SDR];
```

Morbidade a curto e longo prazo.

*Amon et al, 1992; Faúndes, 1992; Brown et al, 1993*

Mortalidade perinatal  
- SDR

*•Bertini & Taborda, 1997*

## **INTRODUÇÃO**

## **Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade**

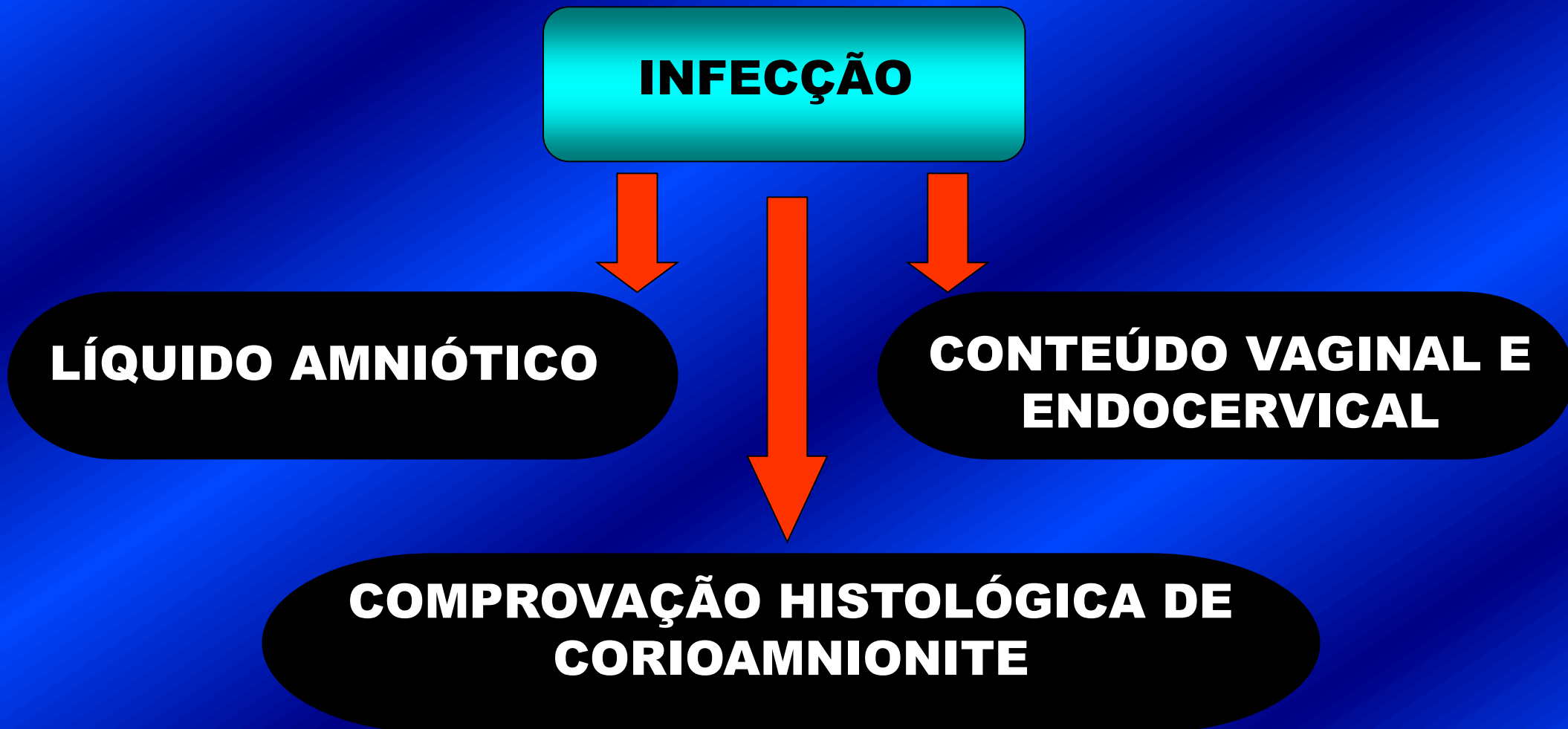
**MUITOS PARTOS PRÉ-TERMO ESTARIAM  
ASSOCIADOS À INFECÇÃO CLÍNICA OU  
SUBCLÍNICA DOS SISTEMAS GENITAL,  
URINÁRIO E AMNIÓTICO.**

McGregor et al, 1990; Minkorf, 1983; Morales et al, 1988; e Papiernik, 1974)



**INTRODUÇÃO**  
**PATOGÊNESE**

**Amoxicilina e Metronidazol na  
prevenção da prematuridade**



# INTRODUÇÃO

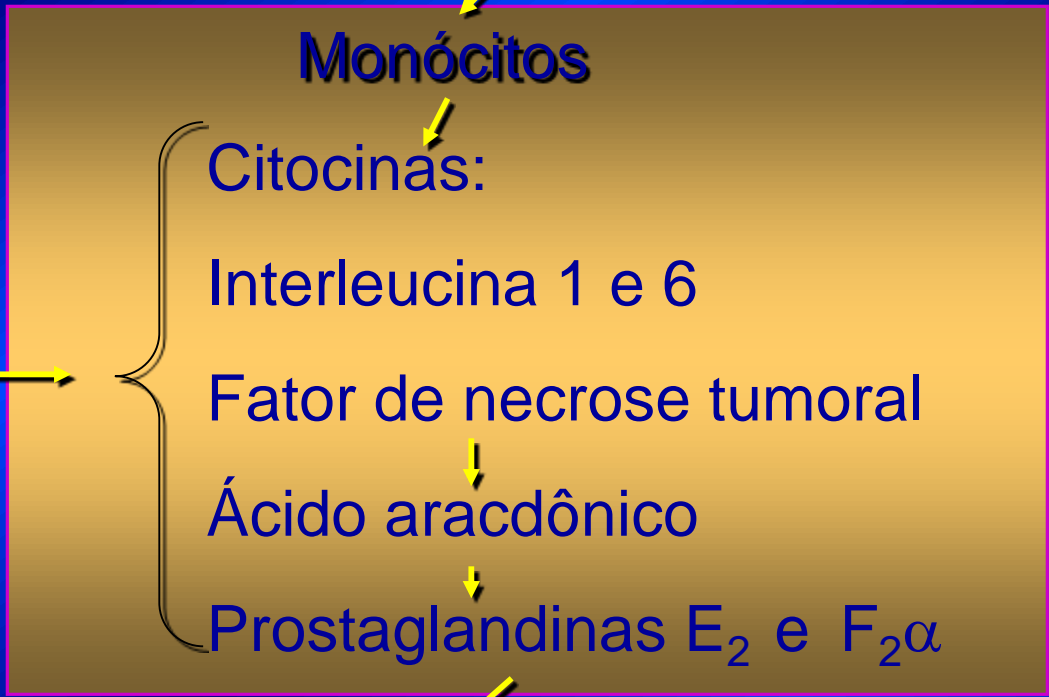
## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

Decídua e / ou  
âmnio

Produto bacteriano

Líquido  
amniótico

Fator ativador  
de  
plaquetas



Miometrio:

Contrações uterinas

### **VIAS DE CONTAMINAÇÃO DA CAVIDADE ÂMNICA**

- ascendendo por via vaginal e cérvix;
- disseminação hematogênica;
- da cavidade peritonial por movimento retrógrado através das tubas de Falópio;
- introdução acidental em procedimentos invasivos.

# Microorganismos isolados da cavidade amniótica em mulheres que evoluíram para o parto pré-termo e ruptura prematura pré-termo de membranas

---

## MICOPLASMAS

---

Ureaplasma urealyticum  
Mycoplasma hominis

---

## AERÓBIOS

---

Estreptococo do grupo B  
Enterococo  
Streptococcus viridans  
Estafilococos  
Gardnerella vaginalis  
Lactobacilos  
Coliformes  
Haemophilus influenzae  
Pseudomonas sp.  
Corynebacterium  
Acinetobacter  
Moraxella  
Bacillus cereus  
Difteróides  
Enterobacter cloacae

---

## ANAERÓBIOS

---

Fusbacterium sp  
Veillonella parvulla  
Peptostreptococcus sp.  
Propionobacterium sp.  
Peptococcus sp.  
Bacterióides sp.  
Neisseria gonorrhoeae

---

## FUNGOS

---

Candida sp.

### AMOXICILINA

- Antibiótico semi-sintético derivado da penicilina (FDA => categoria B)
- Ativo contra organismos gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios
- Expelido em baixas concentrações pelo leite materno
- Compatível com a amamentação (AAP )

### METRONIDAZOL

- Antibiótico nitroimidazol (FDA=>B)
- Seu espectro de ação inclui todos os anaeróbios
- Possui propriedade bactericida potente
- Cruza a placenta no termo da gestação
- As concentrações séricas no cordão umbilical são equivalentes as do soro materno
- Recomendado para uso no 2º e 3º trimestres
- É expelido pelo leite materno.

## **PROPOSIÇÃO**

## **Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade**

### **PROPOSIÇÃO**

Estudar os efeitos da Amoxicilina associada ao Metronidazol como medida profilática em gestações complicadas por Trabalho de Parto Pré-termo e ou Ruptura Prematura Pré-termo das Membranas, visando a redução da prematuridade e suas seqüelas.

### DESFECHO PRIMÁRIO:

- Avaliar a eficácia do uso da Amoxicilina associada ao Metronidazol no prolongamento da gestação em pacientes em Trabalho de Parto Pré-termo e ou Ruptura Prematura Pré-Termo das Membranas.



### DESFECHOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar os efeitos da antibioticoterapia na redução da ocorrência de corioamnionite e infecção puerperal.
- Avaliar os efeitos da antibioticoterapia sobre a ocorrência de sepse neonatal, síndrome de desconforto respiratório (SDR), hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante e mortalidade neonatal.

### **MODELO DE ESTUDO**

- prospectivo, aleatório e duplo-cego;
- período de inclusão estimado em 1 ano;
- local do estudo: HU-UFMA

# INTRODUÇÃO

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

### CAUSAS DE NASCIMENTOS PRÉ-TERMO (23 a 36 semanas de gestação) EM 50 GRAVIDEZES CONSECUTIVAS

CAUSAS	%
Placenta prévia e DPP-----	50
Infecção do líquido amniótico-----	38
Imunológicas - sínd. do anticorpo antifosfolípide-----	30
Incompetência istmo cervical-----	16
Uterina- anormalidade, hidrâmnio, miomas-----	14
Materna- pré-eclâmpsia, intoxicação medicamentosa-----	10
Trauma ou cirurgias-----	8
Anomalias fetais-----	6
Sem causa-----	4

*From Lettiere and associates, 1993*

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

AS PERDAS REPRODUTIVAS ASSOCIADAS À  
PREMATURIDADE ESTIMULAM A PESQUISA PELA  
ETIOLOGIA E POR MÉTODOS POSSÍVEIS DE  
PROFILAXIA E TRATAMENTO.

*Martins, M.G., 1999*

## PACIENTES E MÉTODO

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

### PACIENTES ESTUDADAS E MÉTODO

Pacientes do HU-UFMA com idade gestacional 22-34 sem, em TPP e/ou RPPM.

Serão acompanhadas nas enfermarias de alto risco e seguidas no ambulatório.

```
graph TD; A[Pacientes do HU-UFMA com idade gestacional 22-34 sem, em TPP e/ou RPPM.] --> C[Orientadas sobre o estudo, submetidas a questionário, após assinarem o termo de consentimento informado.]; B[Serão acompanhadas nas enfermarias de alto risco e seguidas no ambulatório.] --> C;
```

Orientadas sobre o estudo, submetidas a questionário, após assinarem o termo de consentimento informado.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Trabalho de Parto Pré-termo e ou Ruptura Prematura Pré-Termo das Membranas
- Idade Gestacional entre 22 - 34 semanas
- Gestação única
- Feto vivo

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Uso de antibiótico por qualquer outra razão
- Dilatação cervical superior a 4 cm e atividade uterina de no máximo 3/10'
- Reação adversa à droga
- Hipertermia (  $>38^{\circ}\text{C}$  )

## EVENTOS A SEREM ESTUDADOS

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

- Trabalho de parto pré-termo
- Ruptura prematura pré-termo das membranas
- Idade gestacional
- Prolongamento da gestação
- Sepses neonatais
- Síndrome do desconforto respiratório
- Hemorragia intraventricular
- Enterocolite necrosante
- Mortalidade neonatal
- Corioamnionite
- Infecção puerperal



## MEDIDAS TERAPÊUTICAS

## Amoxicilina e Metronidazol na prevenção da prematuridade

ANTIBIÓTICOS:

Amoxicilina  
Metronidazol

PLACEBO

BETA-ADRENÉRGICOS

CORTICÓIDES

## PROCESSO DE CASUALIZAÇÃO

- TPP e/ou RPPM
- IG entre 22-34
- Gestação Única
- Feto vivo

•Casualização por computador

•Internação



**PROCESSO DE  
CASUALIZAÇÃO (cont.)**

**Conduta expectante**

- **Repouso**
- **CTG a cada 48h**
- **Doppler semanal**
- **Temperatura oral 4/4h**
- **Leucograma a cada 72h**

---

**Dexametaxona 12mg IM 2 doses**  
**Terbutalina EV 72h**

**Conduta ativa**

- **Corioamnionite**
- **Sofrimento Fetal Agudo**
- **Trabalho de parto**
- **34 semanas**
- **Óbito fetal**