

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Tânia Regina Padovani

**NIFEDIPINO E SULFATO DE TERBUTALINA: ESTUDO
COMPARATIVO DE EFICÁCIA TOCOLÍTICA E RISCOS DE
EFEITOS MATERNOS E NEONATAIS**

**Sorocaba / SP
2012**

Tânia Regina Padovani

**NIFEDIPINO E SULFATO DE TERBUTALINA: ESTUDO
COMPARATIVO DE EFICÁCIA TOCOLÍTICA E RISCOS DE EFEITOS
MATERNOS E NEONATAIS**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Luciane Cruz Lopes

**Sorocaba / SP
2012**

Ficha Catalográfica

P138n Padovani, Tânia Regina.
Nifedipino e sulfato de terbutalina: estudo comparativo de eficácia tocolítica e riscos de efeitos maternos e neonatais / Tânia Regina Padovani. – Sorocaba, SP, 2012.
102 f.: il.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luciane Cruz Lopes
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2012.

1. Trabalho de parto – Complicações e sequelas. 2. Tocólise. 3. Medicamentos - Prescrição. 4. Obstetrícia. I. Lopes, Luciane Cruz, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Tânia Regina Padovani

**NIFEDIPINO E SULFATO DE TERBUTALINA: ESTUDO
COMPARATIVO DE EFICÁCIA TOCOLÍTICA E RISCOS DE
EFEITOS MATERNOS E NEONATAIS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação
em Ciências Farmacêuticas, da Universidade de Sorocaba.

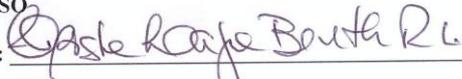
Aprovado em: 25/05/2012

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: 

Pres.: Profª Drª Luciane Cruz Lopes –

UNISO

Ass.: 

1º Exam.: Profª Drª Cristina Laguna Benetti Pinto-
UNICAMP

Ass.: 

2º Exam.: Prof. Dr. Cristiane de Cassia Bergamaschi-
UNISO

*Este trabalho é dedicado ao meu pai
Antônio Padovani,
que do céu me transmitiu seu alento,
e ao meu filho Victor
pela paciência e imensa compreensão.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, que durante esse trabalho se foi para perto de Deus, me deixando a inspiração e o estímulo para concluí-lo.

À minha mãe, por se fazer presente e me apoiar em todos os momentos difíceis da minha vida.

Ao meu filho, que tantas vezes presenciou meu nervosismo, meu cansaço e compreendeu a minha ausência em momentos importantes da sua vida.

Ao meu querido Edmilson, pela paciência, dedicação e imenso carinho que me dedicou durante essa jornada, estando sempre ao meu lado.

A minha orientadora, exemplo de competência e profissionalismo que me ajudou a vencer os obstáculos e a seguir em frente, tornando possível a realização desse sonho.

Ao meu amigo Sérgio Borges Bálamo, por me apoiar e me ajudar incondicionalmente em mais uma conquista da minha vida.

A toda equipe médica e de enfermagem do Hospital Santa Lucinda, Regional e Unimed, que me ajudaram a tornar esse trabalho possível.

**“Deus nos fez perfeitos e não escolhe os capacitados,
capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo,
só depende de nossa vontade e perseverança”.**

Albert Einstein.

RESUMO

[ANTECEDENTES] Os agentes tocolíticos são usados para inibir o trabalho de parto prematuro a despeito de limitados benefícios neonatais. O nifedipino (bloqueador de canais de cálcio) parece ser mais eficaz como tocolítico que o sulfato de terbutalina (beta-2adrenérgico), com efeitos secundários maternos mínimos, mas ainda não existem evidências conclusivas sobre os efeitos sobre o concepto.

[OBJETIVOS] Comparar nifedipino e sulfato de terbutalina quanto à eficácia tocolítica e os riscos de efeitos adversos maternos, fetais e neonatais no parto prematuro.

[MÉTODOS] Ensaio clínico controlado, randomizado realizado em três hospitais de Sorocaba-SP, Brasil incluindo mulheres sem comorbidades com idade entre 18 e 40 anos, gravidez única e tópica, entre 24 a 33 semanas e 6 dias, com dilatação cervical de até 4 cm e bolsa das águas íntegras, com diagnóstico de trabalho de parto prematuro, para o qual a tocolise está indicada. As pacientes foram randomizadas para receber nifedipino (via oral) ou sulfato de terbutalina (via intravenosa). Os desfechos primários para medir efetividade tocolítica foram: inibição das contrações uterinas em 12 horas, intervalo médio de tempo entre o início da terapia tocolítica e a tocolise efetiva, recorrência de trabalho de parto prematuro em 48 horas. Os indicadores de segurança maternos (alterações hemodinâmicas, respiratórias e aparecimento de efeitos adversos comuns e sérios consequentes ao uso dos tocolíticos utilizados) e fetais (alterações dos batimentos cardíacos fetais e sinais de sofrimento fetal) foram também avaliados. Os efeitos neonatais incluíram: Apgar, peso, oxigenioterapia, entubação oro traqueal, necessidade de tratamento intensivo, dias de internação em UTI e ocorrências de sepse, icterícia, síndrome de dificuldade respiratória, enterocolite necrotizante, hemorragia intracraniana e óbito.

[RESULTADOS] Selecionaram-se 663 mulheres, das quais 66 preencheram os critérios de inclusão. A inibição eficaz das contrações uterinas no trabalho de parto prematuro dentro de 12 horas foi semelhante após administração de nifedipino (90,6%, N= 32) e sulfato de terbutalina (91,1%, N= 34), $p=0,832$. A mediana do prolongamento do parto foi de 19 dias para o nifedipino e 14 dias para o sulfato de terbutalina ($p=0,743$). A média de tempo para tocolise também foi semelhante: 2,2 horas nifedipino versus 2,4 horas sulfato de terbutalina ($p=0,911$). Não houve diferença entre os grupos quanto à recorrência de trabalho de parto prematuro em 48 horas (3,1% nifedipino versus 5,8% sulfato de terbutalina, $p=0,536$), nem na frequência de parto prematuro dentro das 48 horas (12,5% do nifedipino versus 17,6%, $p=0,733$). Efeitos adversos comuns como rubor (RR = 0,07; IC95% 0,04 – 2,28; $p=0,001$) e cefaleia (RR = 0,20; IC95%, 0,12 - 2,10; $p=0,023$) foram mais frequentes após administração de nifedipino. A administração do sulfato de terbutalina aumentou o risco para tremor (76,4%, $p=0,001$), náuseas (RR = 6,67; IC 95%, 0,75 – 6,94, $p=0,001$) e tonturas (RR = 5,0; IC 95%, 0,48 – 8,49, $p=0,023$). O número de efeitos adversos totais foi maior no grupo do sulfato de terbutalina ($p=0,001$). As informações sobre os conceptos prematuros apontaram diferenças entre as terapias quanto ao Apgar, em cinco minutos (sulfato de terbutalina: $\bar{x}=7,6$ e $dp=1,4$; nifedipino: $\bar{x}=8,2$ e $dp=0,9$; $p=0,043$)

[CONCLUSÃO] Concluí-se que não existem diferenças quanto a efetividade tocolítica entre nifedipino e sulfato de terbutalina nas doses utilizadas, no entanto, nifedipino se mostrou mais seguro pois apresentou menos efeitos adversos maternos e neonatais.

Palavras-chave: Trabalho de parto prematuro. Tocolise. Nifedipino. Sulfato de terbutalina. Efeitos adversos maternos. Efeitos adversos neonatais.

SUMMARY

[BACKGROUND] Tocolytic agents are used to inhibit preterm labor, despite the limited neonatal benefits. Nifedipine (calcium channel blocker) seem to be more effective as tocolytics than terbutaline sulphate (beta-2-adrenergic receptor), with minimal maternal side effects, but there is no conclusive evidence on the effects on the fetus.

[OBJETIVES] To compare nifedipine and terbutaline sulfate as to their tocolytic efficacy as well as their risks of maternal, fetal and neonatal adverse effects in preterm labor.

[METHOD] Controlled and randomized clinical trial, carried out in three hospitals of Sorocaba-SP, Brazil comprising healthy women aged 18 – 40. Single topical 24 to 33-week-and-6-day pregnancy, cervical dilation of 4 cm and intact membrane; preterm labor diagnosed and tocolysis indicated. Patients were randomized to receive either nifedipine (oral) or terbutaline sulfate (intravenous). The primary outcomes to measure tocolytic effectiveness were: inhibition of uterine contractions in 12 hours, mean time between the start of tocolytic therapy and effective tocolysis, recurrence of preterm labor in 48 hours. . Indicators of maternal safety (hemodynamic and respiratory alterations, occurrence of serious and common adverse effects as a result of the use of tocolytics) as well as of fetal safety (changes in fetal heart rate, and signs of fetal distress) have also been evaluated.

Neonatal effects comprehended: Apgar, weight, endotracheal intubation, the need for intensive care, days of ICU stay, occurrence of sepsis, jaundice, respiratory distress syndrome, necrotizing enterocolitis, ventricular hemorrhage and death.

[RESULTS] Out of 663 women selected, 66 met the inclusion criteria. The effective inhibition of uterine contractions in preterm labor within 12 hours was similar after the administration of both nifedipine (90.6%, N= 32) and terbutaline sulfate (91.1%, N= 34), $p=0.832$. The median prolongation of birth was 19 days for nifedipine and 14 days for terbutaline sulfate ($p=0.743$). The average time for tocolysis was also similar: 2.2 hours for nifedipine versus 2.4 hours for terbutaline sulfate ($p=0.911$). There was no difference between groups in the recurrence of preterm labor in 48 hours (3.1% nifedipine versus 5.8% terbutaline sulfate, $p=0.536$), nor was there a difference in the frequency of preterm birth within 48 hours (12.5% nifedipine versus 17.6%, $p=0.733$). Common adverse effects such as redness (RR = 0.07; CI 95%, 0.04 – 2.28; $p=0.001$) and headache (RR = 0.20; CI95% 0.12 – 2.10; $p=0.23$) were more frequent after the administration of nifedipine. The administration of terbutaline sulfate increased the risk for tremor (76.4%, $p=0.001$), nausea (RR = 6.67; CI 95%, 0.75 – 6.94, $p=0.001$) and dizziness (RR = 5.0; CI 95%, 0.48 – 8.49, $p=0.023$). The number of total adverse effects was higher in the terbutaline sulfate group ($p=0.001$). Information from premature feta pointed out evidences of differences between therapies as to Apgar, in five minutes (terbutaline sulfate: $\bar{x}=7.6$ e $s=1.4$; nifedipine: $\bar{x}=8.2$ e $s=0.9$; $p=0.043$).

[CONCLUSION] The tocolytic effectiveness of either nifedipine or terbutaline sulfate present no differences in the dosage used. However, nifedipine showed to be safer, as it produced fewer maternal and neonatal adverse effects.

Key words: Preterm labor. Tocolysis. Nifedipine. Terbutaline sulfate. Maternal adverse effects. Neonatal adverse effects.

LISTA DE FIGURAS

**Figura 1 Fluxograma do protocolo
clínico.....51**

**Figura 2 Fluxograma de seleção, alocação
e randomização das pacientes.....53**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Parâmetros para determinação do índice de Bishop.....	24
Quadro 2 Ensaios clínicos com variedade de doses de nifedipino na tocolise aguda.....	40
Quadro 3 Fármacos e doses utilizados na terapia tocolítica.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Característicos gerais de mulheres em trabalho de parto prematuro, Outubro2010/março2012.....	55
Tabela 2 Parâmetros de efetividade durante o uso de tocolíticos em mulheres em trabalho de parto prematuro, outubro 2010/março 2012.....	56
Tabela 3 Eventos adversos durante a terapia tocolítica com nifedipino e sulfato de terbutalina em mulheres com parto prematuro, outubro 2010/ março 2012.....	57
Tabela 4 Dados do conceito prematuro após uso de fármacos tocolíticos a base de nifedipino e terbutalina em mulheres com trabalho de parto prematuro, outubro 2010/março 2012.....	58

LISTA DE ABREVIACÕES

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

ATP - Adenosina Trifosfato

AMP – Adenosina monofosfato

BCF – Batimentos cardíacos fetais

BPM – Batimentos por minuto

CDC- Centers for disease control and prevention

CM- Centímetros

CTG - Cardiotocografia

DP- Desvio Padrão

DU - Dinâmica uterina

IV- Intravenoso

FC-Frequência cardíaca

FCF-Frequência cardíaca fetal

FDA- Food and drugs administration

G - Gramas

h - Horas

IC- Intervalo de confiança

IM-Via intramuscular

mmHg- Milímetros de mercúrio

mcg/min-micrograma por minuto

MG-miligrama

MS- Ministério da Saúde

N–Número de amostra

NHBPWG – National High Blood Pressure Education Program Working Group

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR – Ods Ratio

p – Nivel de significância

PAD- Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

PDA – Persistência do ducto arterial

RN – Recém-nascido

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists

RR – Razão de risco

SAR- Síndrome da angústia respiratória

SBE - Sociedade brasileira de endocrinologia.

SDRN - Síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido

SGB – Streptococcus do grupo B

SINASC - Sistema de informações de nascidos vivos

SUS – Sistema Único de Saúde

TPP - Trabalho de parto prematuro

USG – Ultrassonografia

UTI- Unidade de terapia intensiva

VO – Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DO TRABALHO DE PARTO PREMATURO.....	19
2.2 OS RISCOS ENVOLVIDOS NO PARTO PREMATURO.....	24
2.3 AGENTES TOCOLÍTICOS.....	27
2.3.1 AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS.....	30
2.3.2 BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO.....	32
2.3.3 ESTUDO COMPARATIVO ENTRE NIFEDIPINO E AGONISTAS BETA-2 ADRENÉRGICOS.....	35
3 OBJETIVO.....	42
3.1 GERAL.....	42
3.2 ESPECÍFICO.....	42
4 MÉTODO.....	43
4.1 LUGAR DE REALIZAÇÃO E PERÍODO DE ESTUDO.....	43
4.2 A EQUIPE.....	44
4.3 ASPECTOS ÉTICOS E CONFLITOS DE INTERESSES.....	44
4.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	44
4.5 CASUÍSTICA.....	45
4.5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	45
4.5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	46
4.6 RECRUTAMENTO, RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO DOS PACIENTES.....	46
4.7 DESFECHOS PRIMÁRIOS.....	47
4.7.1 INDICADORES DE EFICÁCIA.....	47
4.7.2 INDICADORES DE SEGURANÇA.....	47
4.8 FÁRMACOS E POSOLOGIAS ADOTADAS.....	48
4.9 PROTOCOLO CLÍNICO.....	50
4.10 ANÁLISE DE DADOS.....	51
5 RESULTADOS.....	53
6 DISCUSSÃO.....	59
7 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DESTE ESTUDO.....	64
8 CONCLUSÃO.....	66
9 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	67
REFERÊNCIAS.....	68
APÊNDICE A- Protocolo clínico - esquema terapêutico – terbutalina.....	79
APÊNDICE B- Protocolo clínico - esquema terapêutico – nifedipino.....	80

APÊNDICE C- Ficha clínica obstétrica materna.....	81
APÊNDICE D- Ficha de controle dos indicadores de tocolise e segurança sulfato terbutalina	82
APÊNDICE E- Ficha de controle dos indicadores de tocolise e segurança nifedipino...83	83
APÊNDICE F- Ficha de sumarização dos dados.....	86
APÊNDICE G- Ficha de acompanhamento neonatal.....	87
ANEXO A- Protocolo CEP.....	88
ANEXO B- Autorização do hospital Santa Lucinda.....	91
ANEXO C- Autorização do hospital Unimed.....	92
ANEXO D- Autorização do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.....	93
ANEXO E- Termo de declaração de conflito de interesses.....	95
ANEXO F- Termo de declaração de conflitos de interesses.....	97
ANEXO G- Termo de declaração de conflitos de interesses.....	99
ANEXO H- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	101
ANEXO I- Tabela de números aleatórios.....	102

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como parto prematuro o que ocorre antes de ser atingida a maturidade fetal, isto é, 37 semanas (BECK et al., 2010), e sua incidência é aproximadamente de cerca 5% a 10% nos países desenvolvidos, mas nos últimos anos, parece ter aumentado em alguns países, particularmente nos Estados Unidos, onde o índice de nascimento prematuro, em 2005, foi de 12,7% (HAAS, 2011). Em 2005, aproximadamente 12,9 milhões (9,6%) de nascimentos no mundo foram prematuros (BECK et al., 2010). No Brasil, a prevalência era cerca de 10%, e pode ser maior ou menor de acordo com a região (BRASIL, 2008).

Em relação à sobrevivência neonatal, estima-se que dos 130 milhões de nascimentos por ano no mundo cerca de quatro milhões de recém-nascidos morrem nas primeiras quatro semanas de vida. Aproximadamente 75% das mortes em cada ano ocorrem nas crianças com menos de dois anos, e o parto prematuro é uma das principais causas diretas dessas mortes, representando 28% da incidência, seguido das infecções graves (26%) e hipoxia neonatal (23%). Os números mais elevados de mortes neonatais verificam-se nos países pobres como os da Ásia Subcentral e os coeficientes mais altos na África Subsaariana (LAWN et al., 2005).

Desta forma, constata-se que o nascimento prematuro é a principal causa de morbimortalidade perinatal, e uma das mais importantes causas de mortalidade infantil (LAWN et al., 2005).

A utilização de recursos tecnológicos para tratamentos no período neonatal e a profilaxia de infecções contribuem para o aumento, nos últimos anos, dos índices de sobrevivência de recém-nascidos prematuros (TUCKER; McGUIRE, 2004), melhorando a resposta ao tratamento de muitos problemas relativos à prematuridade, principalmente aos que se referem à síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (SDRN). Com o aumento da sobrevivência desses recém-nascidos, têm se observado que diversas outras condições clínicas, principalmente a displasia broncopulmonar, problemas que decorrem de suporte de ventilação pulmonar por longo período, a enterocolite necrotizante e complicações neurológicas, como a hemorragia intraperiventricular e a leucomalacia periventricular, surgem e contribuem significativamente para as sérias morbidades nos prematuros (ANOTAYANONTH et al., 2012).

O principal indício reconhecido no trabalho de parto prematuro (TPP) é a presença de contrações uterinas regulares, e assim a inibição da contração do músculo liso do útero, para

prolongar a gestação e com isso reduzir índices de complicações neonatais, continua sendo o foco do tratamento (BRASIL, 2010). Os agentes tocolíticos destinam-se a inibir as contrações uterinas durante um episódio de TPP (tocólise aguda) ou manter a quiescência uterina depois de um episódio agudo o que é denominado de tocólise de manutenção (GAUNEKAR; CROWTHER, 2008).

A terapia tocolítica pode prolongar a gravidez por 48 a 72 horas, mas não reduzir a incidência de parto pré-termo ou a morbimortalidade perinatal (PARK et al., 2005). A sua maior efetividade deriva de cessação das contrações uterinas e retardo temporário do parto, contribuindo para melhora no resultado neonatal, dando oportunidade para que os partos ocorram em centros capazes de dar o suporte necessário a recém-nascido pré-termo, realizar a profilaxia da infecção pelo estreptococo do grupo B, além de permitir a administração de corticosteroides, para reduzir o risco da SDRN (GOLDENBERG, 2002; SOUZA et al., 2008).

Esses aspectos fazem dos tocolíticos um importante recurso para redução ou cessação das contrações uterinas por um determinado período de tempo, mas é necessário a escolha de um tocolítico que tenha efetividade comprovada e apresente segurança para o binômio materno-fetal (DE HEUS et al., 2009).

Vários fármacos ou categorias de fármacos têm sido utilizados para a inibição das contrações uterinas: agonistas beta-2 adrenérgicos, sulfato de magnésio, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da síntese de prostaglandinas, antagonista do receptor de ocitocina, anti-inflamatórios não esteróides (ACOG, 2003), e doadores de óxido nítrico que junto do sulfato de magnésio e de inibidores da síntese de prostaglandinas carecem de comprovação quanto à sua eficácia ou têm efeitos adversos importantes (BITTAR; ZUGAIB, 2009). Porém, não está definido qual deve ser utilizado como tocolítico de primeira escolha, uma vez que não há consenso sobre a efetividade, segurança e custo dos mesmos (HAAS, 2011; CONDE-AGUDELO; ROMERO; KUSANOVIC, 2011).

Alguns autores compararam vários fármacos tocolíticos com os bloqueadores de canais de cálcio e concluíram que, particularmente o nifedipino, tem efetividade semelhante ou superior aos demais, com menos eventos adversos graves maternos e ainda com indícios de melhoria nos resultados neonatais (TSATSARIS et al., 2001; VAN GEIJN; LENGLET; BOLTE, 2005; HOW et al., 2006; KAM; LAMONT, 2008). Duas revisões sistemáticas - King et al., (2003) que incluiu doze ensaios clínicos (n=1029 mulheres) e Conde-Agudelo; Romero; Kusanovic, (2011) com 26 ensaios (n=2169 mulheres) - concluíram pela superioridade tocolítica e maior segurança dos bloqueadores de canais de cálcio em relação a

outros agentes farmacológicos para a inibição do TPP. A segunda revisão é a única, até o momento, a atribuir ao nifedipino melhorias nos resultados neonatais, como a redução da síndrome do desconforto respiratório, diminuindo assim a necessidade de tratamento intensivo.

Atualmente, há insuficiência de provas para justificar o uso, como rotina, de nifedipino por longo prazo na tocolise de manutenção. Além disso, estudos com métodos adequados são necessários para avaliar qual a dose ótima de nifedipino, sua eficácia e segurança para múltiparas, mulheres com ruptura prematura de membranas e ainda avaliar o custo-efetividade desta intervenção. Também não existem estudos com rigor de método que avaliem as consequências em longo prazo da exposição dos lactentes a este fármaco (CONDE-AGUDELO; ROMERO; KUSANOVIC, 2011).

Agentes beta-2 adrenérgicos como o sulfato de terbutalina são extensamente utilizados em países pobres por serem de baixo custo e terem efeito rápido, pois induzem a tocolise por via parenteral. Vários estudos mostram sua efetividade para atrasar os nascimentos em até 48h, tempo suficiente para a ação de corticosteroides no pulmão fetal e transferência da mulher para centros de especialidade em que há adequados recursos de tratamento para o neonato prematuro (ANOTAYANONTH et al., 2012; HAAS, 2011). No entanto, este benefício é contraposto por frequentes e desagradáveis eventos adversos que de modo significativo aumentam a descontinuação do uso destes fármacos (KING et al., 2012).

Os autores de revisões sistemáticas destacam que são necessários estudos futuros com melhoria de critérios diagnósticos para TPP e com delineamento suficiente para identificar diferenças clínicas significantes nos resultados neonatais (ANOTAYANONTH et al., 2012; KING et al., 2012).

O manual técnico sobre gravidez de alto risco do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010) destaca o nifedipino como primeira escolha para tocolise aguda e afirma que o uso dos agonistas beta-2 adrenérgicos causa com frequência eventos adversos e conseqüentemente a suspensão da terapia tocolítica. Em 2011, a Food and Drug Administration (FDA) advertiu os profissionais de saúde que o uso de sulfato de terbutalina para inibir o TPP pode causar eventos adversos graves como taquiarritmia cardíaca, broncoespasmo, edema agudo de pulmão e morte materna.

Apesar da recomendação do manual do Ministério da Saúde, a cidade de Sorocaba utiliza em seus seis hospitais-maternidades existentes (Hospital Universitário Santa Lucinda, Conjunto Hospitalar de Sorocaba-Hospital Regional, Hospital UNIMED, Hospital Modelo,

Hospital Samaritano e Santa Casa de Misericórdia) o sulfato de terbutalina, agente beta-2 adrenérgico, como primeira escolha em tocolise aguda.

Há dados de que os bloqueadores de canais de cálcio (a exemplo de nifedipino) parecem ser mais eficazes como tocolíticos que os agonistas beta-2 adrenérgicos (a exemplo de sulfato de terbutalina), pois os primeiros têm poucos eventos adversos maternos.

Embora autores apoiem o uso de nifedipino como tocolítico de primeira linha, mencionou-se que nifedipino e sulfato de terbutalina foram comparáveis em termos de eficácia para postergar o TPP (MAWALDI; DUMINY; TAMIM, 2008). Porém, para garantir a segurança no uso de nifedipino durante a gravidez é necessário que no futuro sejam realizados novos estudos. Até que isso ocorra, é preciso cautela no seu uso como tocolítico, uma vez que não é isento de eventos adversos (VAN GEIJN, LENGLET, BOLTE, 2005).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A construção da referência teórica considerou os aspectos biológicos relacionados ao trabalho de parto prematuro (TPP), os riscos envolvidos e a tocolise. Primeiramente examinaram-se aspectos relacionados à incidência de morbimortalidade fetal e às causas de TPP, assim como os problemas de estabelecer este diagnóstico e as indicações para a terapêutica tocolítica. Na segunda parte, destacou-se as indicações do uso de tocolíticos, sua efetividade e segurança com enfoque para os bloqueadores dos canais de cálcio e agonistas beta-2 adrenérgicos.

2.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DO TRABALHO DE PARTO PREMATURO

O TPP pode ser assim classificado, e tem as seguintes frequências: espontâneo (45%), terapêutico (30%) e o causado pela ruptura prematura das membranas (25%) (HAMILTON; TOWER, 2010).

Muitas das causas de TPP e de ruptura prematura das membranas (RPM) são obscuras, porém sabe-se que antecedentes de TPP associados a condições socioeconômicas insatisfatórias e o tabagismo são fatores de predisposição importantes (TUCKER; McGUIRE, 2004).

Outros fatores de risco incluem anomalias uterinas, incompetência istmocervical, corioamnionite (infecção das membranas ovulares), gravidez gemelar, polidrâmnio, periodontite, pielonefrite, vaginose bacterianas, infecções por clamídia, tricomoníase, gonorreia, uso de drogas ilícitas, febre materna, extremos de idade materna (< 17 ou > 35 anos) e desnutrição. Não se deve esquecer-se de considerar o estresse emocional cotidiano da mulher moderna como contribuinte para um maior risco de TPP, além de violência doméstica, morte na família e jornada de trabalho desgastante (ROSS; EDEN, 2010).

Cerca de 15% a 25% dos nascimentos prematuros resultam de complicações da gravidez. As principais causas são síndromes hipertensivas e sua consequente restrição de crescimento intrauterino o que leva muitas vezes ao parto prematuro terapêutico (TUCKER; McGUIRE, 2004).

O TPP é síndrome desencadeada por múltiplos mecanismos, incluindo infecção ou inflamação, isquemia ou hemorragia uteroplacentária, hiperdistensão uterina, estresse e outros processos de mediação imune. Um mecanismo exato ainda não foi estabelecido na maioria dos casos, porém têm sido estudados os fatores de risco que interagem para causar a transição da quiescência uterina para o trabalho de parto prematuro (GOLDENBERG, 2008).

O estresse fetal ou materno pode desencadear a liberação de hormônios hipotalâmicos (hormônio liberador da corticotropina, ocitocina) e suprarrenais (cortisol, epinefrina). Processos inflamatórios como corioamnionite e cervicite liberam endotoxinas, citocinas inflamatórias e interleucinas. O sangramento decidual produz trombina, aumentando a contratilidade uterina. A diminuição relativa da progesterona (responsável em parte pela quiescência uterina) pode estar envolvida nesse processo (ZUGAIB, 2008).

O mecanismo e a patogênese do trabalho de parto prematuro espontâneo, portanto, não estão completamente elucidados, porém sabe-se que suas causas estão relacionadas à fatores de risco, que são muitas vezes de difícil diagnóstico e controle (BEHRMAN; BUTLER, 2007).

Segundo Iams (2008), existem três formas de prevenção do parto prematuro: a primária (medidas que podem evitar o desfecho do parto), secundária (por inibição das contrações uterinas ou tocólise) e terciária (redução das complicações da prematuridade).

Definir os fatores de risco prováveis para o desenvolvimento do TPP é meta razoável para estabelecer as formas de prevenção.

As estratégias de prevenção primária são dirigidas a todas as mulheres e compreendem medidas simples como suplementos nutritivos durante a gravidez, cessação do tabagismo, cuidados periodontais, prevenção e tratamento de doenças como a bacteriúria assintomática e pielonefrite, entre outras. Estratégias de educação pública associadas a entidades médicas têm sido bem sucedidas na orientação das grávidas na Europa, Austrália e EUA (IAMS, 2008).

A prevenção primária nem sempre é fácil de alcançar em razão de vários fatores de risco para o TPP (ALSO, 2001).

O uso da progesterona tem sido utilizado na prevenção do parto prematuro, sendo recomendada a sua suplementação para a prevenção da recorrência do TPP em mulheres com bolsa íntegra e colo uterino curto (<15 mm) (ROSS; EDEN, 2008).

Fonseca (2008), em seu ensaio clínico utilizou progesterona natural (100 mg) e observou diminuição da frequência de parto prematuro abaixo de 34 semanas, embora não se tenha constatado declínio dos índices de admissão em hospital por ameaça de TPP.

A cerclagem uterina também deve ser considerada nos casos de incompetência cervical (HAMILTON; TOWER, 2010).

Os meios tradicionais para prever quais mulheres teriam risco para parto prematuro com base na história obstétrica, nos sintomas ou nos riscos epidemiológicos têm elevada probabilidade de falha. A ecografia para medição do colo uterino e as análises bioquímicas podem aumentar a capacidade de identificação e ajudar a determinar a importância de alguma doença quanto ao risco total de parto pré-termo, porém, nenhuma intervenção atual tem produzido repercussão apreciável sobre a redução do nascimento prematuro (IAMS, 2008).

As avaliações digital e ultrassonográfica do comprimento do canal cervical foram estudadas como formas de prever o nascimento pré-termo, e parecem ser úteis em algumas situações. Alguns estudos mostram que o comprimento cervical é indiretamente proporcional ao risco do desenvolvimento de TPP, sendo a avaliação ultrassonográfica mais precisa do que a digital (COOK; ELLWOOD, 2000).

Outro exame preditivo seria a detecção de fibronectina fetal em secreções vaginais entre 24 e 28 semanas de gravidez, estudada com a finalidade de verificar se o teste pode ser preditivo de TPP. A fibronectina é uma glicoproteína cuja função é a manutenção da adesão placentária à decídua. A dosagem de fibronectina fetal pode ter resultado falso-positivo em várias situações, portanto não deve ser avaliada isoladamente, e sim associada à ultrassonografia transvaginal (MOZURKEVICH et al., 2000).

Quando o teste é positivo para a fibronectina e a medida do canal cervical é menor que 15 mm, é muito provável que o parto ocorra. Por outro lado, quando o teste de fibronectina é negativo e o comprimento cervical maior que 15 mm, é provável ser um caso de falso trabalho de parto (PIRCON et al., 1989).

Uma vez que a prevenção do TPP durante o pré-natal é poucas vezes possível, em razão de sua etiologia multifatorial ou desconhecida, cabe ao obstetra, como último recurso preventivo disponível, o uso de fármacos tocolíticos para tentar inibir as contrações uterinas e adiar o parto (BITTAR; ZUGAIB, 2009).

Sabe-se que a tocolise normalmente não evita o parto prematuro, pois as causas desencadeantes do TPP persistem e, na maioria das vezes, é possível apenas abolir as contrações uterinas por algum tempo (BETTIOL; BARBIERI; SILVA, 2010).

No entanto, quando se pode adiar o parto por pelo menos 48 – 72 horas, torna-se possível a realização da corticoterapia antenatal e, com isso, a redução do risco de complicações neonatais, uma vez que os corticosteroides promovem a produção da substância tensoativa pulmonar (GYETVAI et al., 1999; KING et al., 2012). Além disso, a intervenção

permite uma eventual transferência da gestante para outro hospital, com melhores condições de atendimento a prematuros (DE HEUS et al., 2008).

A corticoterapia antenatal como estratégia para redução do risco de complicações da prematuridade merece destaque, uma vez que nas últimas décadas acumularam-se provas suficientes de sua efetividade. Esta é a principal justificativa para a tocólise: postergar o parto prematuro o tempo suficiente para a realização da corticoterapia requerendo-se 48 horas para um efeito ótimo (CROWLEY, 2007).

Os benefícios da terapêutica antenatal com corticosteroides incluem de maneira geral: redução de 40% a 60% de incidência de membrana hialina de recém-nascidos entre 28 a 34 semanas, e quando presente, menor gravidade da síndrome da angústia respiratória (SAR). Em recém-nascidos entre 24-28 semanas parece reduzir em mais de 50% o risco de hemorragia intracraniana (BITTAR; CARVALHO; ZUGAIB, 2004).

Os corticosteroides empregados para a promoção da maturação pulmonar fetal são aqueles capazes de atravessar a barreira placentária (betametasona e dexametasona) com administração intramuscular na dose de 24 mg. Não se verificou aumento do risco de infecção materna ou fetal com a utilização desses esquemas (CROWLEY, 2007).

Apesar de o National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos (1995), ter chegado a um consenso quanto a administração de corticosteroides no período antenatal, deve-se levar em consideração os eventos adversos, tais como, a maior possibilidade de risco de infecção materna e neonatal, supressão da suprarrenal do feto, redução do perímetro cefálico e peso ao nascer, má-adaptação fetal à hipoxia e alterações do comportamento infantil (BITTAR; CARVALHO; ZUGAIB, 2004).

Existem dúvidas sobre a necessidade de repetição dessas doses quando o parto prematuro não ocorre em sete dias da dose inicial. Uma revisão sistemática aponta que as provas sobre riscos e benefícios são insuficientes para recomendar doses repetidas em mulheres com risco de TPP (CROWTHER; HARDING, 2007).

O diagnóstico correto do TPP nem sempre é fácil, pois o útero apresenta atividade contrátil durante toda a gestação, com contrações de dois tipos: de baixa e de grande amplitude (Braxton-Hicks). No último trimestre da gestação, as contrações de Braxton-Hicks vão se tornando cada vez mais frequentes e podem ser confundidas com as do trabalho de parto. Tal fato é responsável por internações desnecessárias de cerca da metade das gestantes supostamente em TPP (McPHEETERS, 2005).

A existência de sinais e sintomas clínicos (contrações uterinas regulares e de forte intensidade) antes de 37 semanas sugerem o TPP. Estes sinais e sintomas clínicos, em

combinação com os resultados de um exame digital vaginal (tais como alterações na consistência cervical, apagamento ou dilatação) são muitas vezes suficientes para fazer diagnóstico do trabalho de parto prematuro. (LEITICH, 2005).

O diagnóstico de verdadeiro TPP que tornar-se-á parto prematuro foi facultado pela ultrassonografia transvaginal com medida cervical e pela detecção de fibronectina fetal em secreções cérvico-vaginais. Ambos os testes não são confiáveis para o diagnóstico preciso do TPP, uma vez que uma proporção substancial de mulheres não terão parto prematuro mesmo com os dois testes positivos. O principal valor clínico desses testes é que o nascimento prematuro é muito improvável se os resultados de ambos forem negativos. Isso pode ajudar a evitar a transferência desnecessária, internação e tratamento de mulheres com falso TPP (LEITICH, 2005).

No falso TPP não ocorre mudança progressiva do colo e verifica-se que as contrações cessam espontaneamente depois de um período de observação. Para o diagnóstico de casos duvidosos, é importante que a gestante seja observada durante duas ou três horas antes de se iniciar a tocolise (GOLDENBERG, 2002).

A impossibilidade de diagnóstico inicial do TPP faz com que até o momento não exista protocolo com base em provas, sobre quais alterações de contratilidade uterina e do colo uterino justificariam a realização de tratamento tocolítico (LEITICH, 2005).

Um dos critérios a se considerar para o início da terapia tocolítica seria o recomendado pelo Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG, 2011) onde se considera mais que oito contrações em uma hora associadas a mudanças no canal cervical (canal cervical > 50% de esvaecimento, ou dilatação $\geq 1,0$ cm).

É importante, também, lembrar que o determinismo do parto é complexo e envolve alterações no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal do feto (levando a modificações na produção de esteroides placentários, composição do líquido amniótico e secreção renal do feto), esvaecimento e processo de maturação natural do colo uterino, sob influência de prostaglandinas (BISHOP; WOUTERSZ, 1961). Esses eventos promovem as modificações biológicas e bioquímicas do colo uterino que o tornam macio e complacente e ocorrem geralmente nos últimos dias que antecedem o parto, inclusive no TPP, em que essas alterações ocorrem antes do esperado (ZUGAIB, 2008).

. Na década de 1960, Bishop desenvolveu um método clínico para determinar o estado de maturidade do colo uterino, sendo utilizado até os dias de hoje, conhecido por “índice de Bishop.” Esse consiste em uma pontuação com base em 5 parâmetros. O colo uterino pode ser inibido, se o índice for < 5 (somatório da pontuação) e os parâmetros utilizados são: a

dilatação cervical (cm), comprimento do colo, posição do colo, sua consistência e a altura da apresentação. O somatório dessa pontuação permite inferir sobre a possibilidade de sucesso da tocólise, concluindo-se se o grau de maturidade do colo permite a inibição do parto (BISHOP, 1964).

O quadro 1. mostra os parâmetros para a determinação do índice de Bishop.

Quadro 1. Parâmetros para determinação do índice de Bishop

Índice de Bishop	0	1	2	3
Dilatação cervical	0	1-2	3-4	≥ 5
Comprimento do colo	Longo/3cm	Médio/2cm	Médio/fino 1cm	-
Posição do colo	Posterior	Intermediário	Anterior	-
Consistência do colo	Firme	Intermediário	Amolecido	-
Altura da apresentação	3 de De Lee (alta e móvel)	-2 (alta e fixa)	-1 e 0 (média)	+ 1 e + 2 (baixa)

Fonte: Bishop (1964)

2.2 OS RISCOS ENVOLVIDOS NO PARTO PREMATURO

O nascimento prematuro é atualmente a principal causa de morte neonatal precoce, condição responsável por aproximadamente 10% da mortalidade perinatal no Brasil (AMORIM et al., 2009). Segundo o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), o parto pré-termo é causa de 50% das lesões neurológicas em crianças (ACOG, 2003).

Em 2005, nos Estados Unidos, nascimentos prematuros constituíram 12% a 13 % dos nascimentos, com aumento de 9,5% desde 1981 (GOLDENBERG et al., 2008). Esses números são maiores em países em desenvolvimento (NGOC et al., 2006).

Os riscos envolvidos no trabalho de parto prematuro são quase que exclusivamente fetais, pois sistemas e aparelhos do feto ainda não estão formados e fisiologicamente não

estão prontos para a vida extrauterina, e assim a gravidade dos problemas é maior quanto mais prematuro é o concepto (MARTINS, 2000).

Os principais problemas clínicos encontrados em recém-nascidos prematuros são: a síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (SDRN), também chamada de doença da membrana hialina; e a hemorragia intracraniana que resulta muitas vezes em sequelas permanentes (GOLDENBERG, 2002). A SDRN é decorrente da imaturidade pulmonar e quantidades insuficientes de agente tensoativo pulmonar. Sua incidência muda de acordo com o tempo da gravidez, mas em gravidezes com menos de 28 semanas é aproximadamente 70%, e diminui à medida que o tempo aumenta (JONES et al., 2002). Essa síndrome é a principal causa de óbitos em prematuros (PARK et al., 2005; SIMHAN; CARITIS, 2007). Atualmente, com o avanço tecnológico de apoio a hospitais de nível terciário – com unidade de terapia intensiva neonatal bem equipada e equipe multidisciplinar para o atendimento desses recém-nascidos – e o processo de aceleração da maturidade pulmonar com o uso de corticosteroides e administração de agente tensoativo exógeno, a mortalidade diminuiu consideravelmente (CROWTHER; HARDING, 2007).

O recém-nascido prematuro apresenta manutenção térmica deficiente pela quase falta de tecido subcutâneo; distúrbios metabólicos como a hipocalcemia (por brusca interrupção de fornecimento através da placenta), hipoglicemia (reservas escassas de glicogênio), acidose metabólica (limiar de excreção de radicais ácidos elevado), além de transtorno no metabolismo de nutrientes. Esses fatores se tornam muito relevantes, especialmente, em prematuros extremos (ROSS; EDEN, 2010).

Ao nascimento, o recém-nascido de termo e o prematuro têm nas primeiras semanas de vida uma queda na quantidade de eritrócitos, porém nos prematuros esse fenômeno é observado mais cedo e a magnitude desse declínio é maior, caracterizando a anemia neonatal cuja causa não está bem esclarecida (ZANICHELII et al., 1995).

A fisiopatologia da enterocolite necrotizante clássica não está completamente compreendida. No entanto, observações epidemiológicas sugerem intensamente uma causalidade multifatorial. A combinação de uma predisposição genética, imaturidade intestinal, e um desequilíbrio no tônus microvascular, acompanhado por uma forte probabilidade de colonização microbiana anormal no intestino e uma mucosa intestinal muito imunorreativa leva a uma confluência de fatores de predisposição (NEU; WALKER, 2011).

A hiperbilirrubinemia, definida como a capacidade reduzida de conjugar a bilirrubina nas células hepáticas dificultando a sua excreção, pode levar ao comprometimento do sistema

nervoso central com sequelas graves e permanentes (FACCHINI et al., 2007). Exemplos de alterações neurológicas são: a hemorragia intraventricular e a lesão da substância branca.

A hemorragia intraventricular grave e a lesão de substância branca ocorrem particularmente entre os prematuros que nascem antes de 28 semanas de gravidez, e sua gravidade está associada a paralisia cerebral, déficit motor e alterações cognitivas. Outras sequelas neurológicas associadas ao nascimento prematuro incluem cegueira, surdez e atraso de desenvolvimento, e 50% dos recém-nascidos muito prematuros sofrem de deficiências motoras ou problemas escolares em comparação com cerca de 20% dos recém-nascidos a termo (MAGEE, 2011).

A persistência do ducto arterial (PDA) também é comum em prematuros extremos, pois a resposta ao oxigênio, assim como a produção de prostaglandinas uterinas, são os fatores que promovem seu fechamento. Esses fatores são dependentes da idade da gravidez e do peso fetal (McPHEETERS et al., 2005).

Outro importante aspecto a ser considerado na prematuridade é a elevada frequência de sepse. O prematuro não tem sistema imunitário adequado, pois nasceu antes que boa parte da imunoglobulina G materna pudesse ser transferida pela placenta, o que ocorre no fim da gravidez. Além disso, sua atividade leucocitária e de ativação de complemento também estão insuficientes, fazendo com que seja considerado um imunodeficiente (TISSIÈRES et al., 2012).

Os tipos de micro-organismos causadores de infecção grave mudam com o tempo. Atualmente, um dos agentes mais temíveis é o estreptococo do grupo B (EGB). Tanto a instalação precoce quanto a tardia de infecção pelo SGB causam morbidade e mortalidade significantes, sendo um dos principais agentes etiológicos de sepse neonatal na atualidade (CDC, 1996). Os recém-nascidos são infectados durante o trabalho de parto e no parto, uma vez que essas bactérias são frequentemente encontradas na vagina e no reto de grávidas (CUNNINGHAM et al., 2005).

O pulmão fetal é a porta de entrada dessa bactéria. Em 1996, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) em conjunto com o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomendaram o uso de antibióticos intraparto para a profilaxia da infecção pelo EGB em todas as mulheres, sem cultura prévia para micro-organismos, e que tivessem fatores de risco: febre superior a 38 graus; idade de gravidez menor que 37 semanas; ruptura prematura das membranas com mais de 18 horas; recém-nascido anterior com sepse neonatal (CDC, 1996; ACOG, 2003).

Apesar de todo o desenvolvimento tecnológico quanto à prevenção e diagnóstico, a incidência do TPP aumenta em todos os países do continente. Mais de 13 milhões de prematuros nascem por ano em todo o mundo, e é a prematuridade o principal fator que favorece a mortalidade infantil, principalmente no período perinatal (DE FARIAS ARAGÃO et al., 2005; BECK, 2010).

A prematuridade é um problema de saúde pública mundial, acarretando graves prejuízos econômicos e sociais para a população, especialmente nos países do Terceiro Mundo como o Brasil (BECK et al., 2010). Postergar o TPP é de suma importância, uma vez que a sobrevivência desses conceptos aumenta e as complicações fetais se reduzem drasticamente. Estima-se que a sobrevivência fetal se eleva a 2% por dia de permanência no útero em gravidezes entre 28 e 30 semanas (CUNNINGHAM et al., 2005).

2.3 AGENTES TOCOLÍTICOS

O foco do tratamento do TPP é a inibição das contrações na tentativa de postergar o parto e com isso reduzir as complicações neonatais. O processo de inibição dessas contrações é chamado de tocolise. Conceituou-se por tocolise aguda a necessidade de parada ou redução das contrações uterinas quando existe o diagnóstico de TPP. A tocolise de manutenção é a terapia administrada quando as contrações já cessaram e há a necessidade de manter o útero em estado de relaxamento (BERKMAN et al., 2003).

Classifica-se como tocolítico, todo o fármaco que impede o parto e o nascimento prematuro, suprimindo as contrações uterinas (BRASIL, 2010). Diante de um quadro de TPP é necessário cautela quanto à indicação, na escolha do agente tocolítico, e possíveis complicações (SAYIN et al., 2004; SIMHAN; CARITIS, 2007). O tocolítico ideal ainda não foi desenvolvido, sendo necessário mais estudos para que se encontre um fármaco que tenha ação específica no útero, sem eventos adversos maternos, com rápido início de ação e rápida biotransformação (CHANDRAHARAN; ARULKUMARAN, 2005).

Apesar de décadas de pesquisa básica e clínica com agentes tocolíticos, não está claro se a inibição das contrações uterinas pode mudar de modo substancial o prognóstico de TPP. Parece que a tocolise pode conseguir um pequeno prolongamento da gravidez e, por vezes, redução da morbidade neonatal, especialmente quando administrada em combinação a corticosteroides (CONDE-AGUDELO; ROMERO; KUSANOVIC, 2011).

Tan et al. (2006), em revisão sistemática avaliou cinco classes de tocolíticos: agonistas beta-2 adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio, sulfato de magnésio, acetato de

atosibana e anti-inflamatórios não esteroides. Nessa revisão, os tocolíticos foram comparados a placebo ou não tratamento. Os resultados mostraram que independente do agente tocolítico houve redução do índice de partos em 24 horas após do início da tocolise (OR 0.54, IC 95%, 0,32-0,91), e em 48 horas (OR 0.47, IC 95%, 0,30-0,75). Esses efeitos foram significantes para os beta-agonistas, atosibana e indometacina. Quanto aos eventos adversos, destacam-se os causados pelos agonistas beta-2 adrenérgicos. Os bloqueadores de canais de cálcio obtiveram os melhores resultados neonatais. Nesse estudo a administração de tocolíticos obteve melhores resultados do que quando comparados a placebo e não tratamento, e que seu uso deve ser incentivado desde que não haja contraindicações.

A terapia tocolítica deve ser instaurada depois de análise cuidadosa das condições materno-fetais. Diante de situações que tornem hostil as condições intrauterinas, ou que se agravem com a continuidade da gravidez, não se deve inibir o parto (DULEY; BENNETT, 2011).

As contraindicações para a tocolise são: morte fetal, sofrimento fetal, má-formações fetais graves, restrição de crescimento, ruptura prematura das membranas, corioamnionite, síndromes hemorrágicas, síndromes hipertensivas, diabetes insulino-dependente inconstante, e outras doenças maternas em que há insuficiência placentária (DULEY; BENNETT, 2011).

Os tocolíticos podem promover o prolongamento da gravidez diminuindo a morbidade e mortalidade perinatal, porém esses benefícios devem ser suficientes para superar os riscos de aumento de morbidade e mortalidade materna (GYETWAY et al., 1999).

As maiorias desses medicamentos não estão aprovados pela FDA para cessar as contrações, pois suas ações genuínas se relacionam com o tratamento de outras doenças e a tocolise é resultado de efeito adverso do seu uso (AL-OMARI et al., 2006).

Embora os fármacos disponíveis não sejam os ideais, não há perspectiva para o surgimento de novos fármacos tocolíticos, uma vez que existem diversas barreiras financeiras e práticas para o desenvolvimento de produtos para essa finalidade, persistindo assim o problema (OLSON et al., 2008).

Entre os tocolíticos mais utilizados pode-se citar: sulfato de magnésio, progesterona, inibidores da síntese de prostaglandinas (indometacina), antagonistas da oxitocina (atosibana), agonistas beta-2 adrenérgicos (sulfato de terbutalina, salbutamol e ritodrina) e bloqueadores de canais de cálcio, particularmente o nifedipino (SIMHAN; CARITIS, 2007).

O sulfato de magnésio é amplamente utilizado como tocolítico nos EUA, porém nem todos os estudos são a favor de seu uso. Uma revisão sistemática, de 2002, na qual se avaliou 23 ensaios clínicos (dos quais apenas 9 tinham elevada qualidade de método), demonstrou que

a efetividade do sulfato de magnésio não é superior em postergar o parto por mais de 48 horas, quando comparado com outros tocolíticos (RR 0,85, IC 95%, 0,58-1,25 e RR 0,87, IC 95% 0,61-1,24, respectivamente) e, em relação aos resultados neonatais, houve um aumento na incidência de morte fetal súbita (RR 2,82, IC 95%, 1,2-6,62). Por esses resultados, os autores concluíram que o uso do sulfato de magnésio como tocolítico não deve ser utilizado, uma vez que carece de estudos de qualidade para apoiar essa indicação (CROWTHER; HILLER; DOYLE, 2012). Apesar disso, o uso do sulfato de magnésio é recomendado por alguns autores pelo seu efeito neuroprotetor fetal (DOYLE et al., 2012).

Foram divulgadas duas meta-análises demonstrando esse benefício. A primeira, que incluiu 5 estudos randomizados com 6.145 recém-nascidos, concluiu que a administração de sulfato de magnésio foi capaz de reduzir a incidência de paralisia cerebral e de disfunção motora na infância em crianças nascidas antes de 37 semanas (DOYLE et al., 2012). A segunda, que incluiu 6 estudos randômicos, com 5.357 recém-nascidos, concluiu que a administração de sulfato de magnésio possui efeito protetor sobre o sistema nervoso central do recém-nascido, sendo ainda maior antes da 32ª semana de gestação (CONDE-AGUDELO; ROMERO, 2009). Nenhuma das duas meta-análises demonstrou diferença estatística na mortalidade fetal e na mortalidade até o segundo ano de vida.

No Brasil, o sulfato de magnésio não é utilizado como tocolítico e sim na profilaxia e tratamento da eclampsia (BRASIL, 2010).

A progesterona é outro tipo de fármaco que pode ser utilizado para prevenir o TPP. Uma meta-análise com 6 ensaios clínicos randomizados utilizou derivados progestínicos para a profilaxia do TPP com bons resultados, porém, não há provas clínicas que demonstrem sua efetividade como tocolítico (FUCHS; STAKEMANN, 1960; FONSECA et al., 2008). Assim, não está indicado o uso de progestínicos na tocolise aguda.

Os inibidores da síntese de prostaglandinas têm como representante principal a indometacina. São aparentemente eficazes como tocolíticos e bem tolerados. A indometacina inativa a cicloxigenase e inibe a síntese de prostaglandinas, intercessores importantes da contração uterina (KING et al., 2005).

Uma revisão sistemática, de 2007, concluiu que a indometacina é tão eficaz quanto os agonistas beta-2 adrenérgicos em interromper o parto por 48 horas, mas é superior a eles na interrupção do parto por sete dias. Além disso, há menor incidência de eventos adversos maternos com uso de indometacina, uma vez que em até 30% das expostas aos agonistas beta-2 adrenérgicos há necessidade de interromper o uso do fármaco por alterações cardiovasculares e metabólicas (GILES; BISITS, 2007).

A principal limitação ao uso de indometacina é o risco de oligo-hidrânio e fechamento precoce do ducto arterial, e consequente hipertensão pulmonar. Tais efeitos são provavelmente dependentes de dose e duração de tratamento. O fechamento do ducto arterial é mais frequente em gravidezes próximas do termo (a partir da 32ª semana), quando a resistência ao seu fechamento é menor (BITTAR; ZUGAIB, 2009).

O antagonista da ocitocina (atosibana) é um peptídeo sintético que age competindo com a ocitocina no seu receptor da célula do miométrio e reduz os efeitos fisiológicos da ocitocina (GILES; BISITS, 2007). A atosibana foi comparada com o nifedipino, de forma indireta em uma metanálise: 679 mulheres em TPP foram randomizadas para receber nifedipino ou agonistas beta-2 adrenérgicos e 852 mulheres para receber atosibana ou agonistas beta-2 adrenérgicos. O resultado desse estudo demonstrou que ao ser indiretamente comparados, nifedipino acarretou redução da incidência de SDR nos recém-nascidos quando comparado a atosibana (OR 0,55, IC 95%, 0,32-0,97), assim como se obteve o prolongamento do parto por mais de 48h (OR 1,2, 95%, IC 0,73- 1,95) (COOMARASSAMY et al., 2003).

Recentes estudos sugerem que a utilização de nitroglicerina transdérmica seria boa opção como tocolítico, com reduzidos riscos e eventos adversos materno-fetais (AMORIM et al., 2009). Duckitt e Thorton (2012), em revisão sistemática que incluiu cinco ensaios clínicos randomizados, com 466 mulheres, concluíram que os doadores de óxido nítrico reduziram o risco de parto antes de 37 semanas (RR 0,69, IC 95%, 0,53-0,88), mas não houve melhora nos resultados neonatais quando comparado a outros tocolíticos. Em relação aos eventos adversos maternos, a cefaleia foi o mais frequente (RR 3,36, IC 95%, 1,29-8,76). Com base nesses resultados, os pesquisadores consideraram que as provas foram insuficientes para indicar o uso da nitroglicerina como agente tocolítico (DUCKITT; THORNTON, 2012).

Amorim et al. (2009) fez estudo comparando a efetividade tocolítica e a ocorrência de eventos adversos do nifedipino e da nitroglicerina transdérmica envolvendo 51 mulheres em trabalho de parto prematuro. Observou-se que a efetividade entre os dois medicamentos é semelhante ao postergar o parto por mais de 48 horas (15,4 versus 12,5%; $p = 0,5$), enquanto a cefaleia foi mais frequente no grupo da nitroglicerina (30,8 versus 8,3%; $p = 0,04$).

2.3.1 Agonistas beta-2 adrenérgicos

Os agonistas beta-2 adrenérgicos são empregados como agentes tocolíticos há várias décadas, e até hoje são os mais utilizados em alguns países, principalmente os países em

desenvolvimento (MAWALDI; DUMINY; TAMIM, 2008). Os escolhidos para essa finalidade são os beta-2, que apresentam sua ação principalmente em miométrio, vasos sanguíneos e bronquíolos (MOTAZEDIAN et al., 2010). O sulfato de terbutalina, o salbutamol e a ritodrina são exemplos desses fármacos. Nos EUA o único agente aprovado para a inibição do TPP é a ritodrina. O sulfato de terbutalina e o salbutamol, embora tenham perfis farmacológicos semelhantes, não estão aprovados por este órgão regulador para esta indicação (CARBONNE et al., 2002).

Os agonistas beta-2 adrenérgicos produzem relaxamento da musculatura uterina por ativação da enzima adenilciclase, que catalisa a ATP em AMP-cíclico, diminuindo o cálcio livre na célula do miométrio (BITTAR; CARVALHO; ZUGAIB, 2009).

Na década de 1980 e início dos anos 1990, o foco da terapia tocolítica estava voltado para os agonistas beta-2 adrenérgicos (VAN GEIJN; LENGLET; BOLTE, 2005). Assim, gradualmente a eficácia desses fármacos se tornou manifesta como agentes tocolíticos de efetividade comprovada e de baixo custo (TSATSARIS et al., 2001).

Durante esses anos, além de reconhecida eficácia, comprovou-se também elevada frequência de eventos adversos, sendo os mais comuns: hipotensão, taquicardia, dores de cabeça, tremor, náusea e distúrbios do metabolismo (aumento das enzimas hepáticas, hipocalcemia e hiperglicemia), o que muitas vezes contribuiu para a descontinuidade do tratamento (VAN GEIJN; LENGLET; BOLTE, 2005).

Dos agonistas beta-2 adrenérgicos, a ritodrina é o mais bem avaliado em ensaios clínicos, e foi amplamente utilizada no Reino Unido e ainda está em uso comum em algumas partes do mundo. Mas, como todo agonista beta, tem frequência muito alta de eventos adversos, por vezes graves e potencialmente fatais (DE HEUS et al., 2009).

Anontayanonth et al. (2004) em revisão sistemática comparou os agonistas beta-2 adrenérgicos com placebo. Incluíram 11 ensaios clínicos, envolvendo 1.320 mulheres. Os resultados mostraram diminuição do número de partos prematuros nas 48 horas após do início da terapia com os agonistas beta-2 adrenérgicos (RR 0,63, IC 95%, 0,53-0,75), mas não houve redução nos índices de parto antes das 37 semanas (RR 0,95, IC 95%, 0,48-1,01).

Os eventos adversos foram significativamente mais frequentes nesse grupo (RR 11,38, IC 95%, 5,21-24,86), e consistiram de: dor no peito (RR 11,29, IC 95%, 3,81-33,36), dispneia (RR 3,86, IC 95% 2,21-6,77), taquicardia (RR 4,08, IC 95%, 1,55-10,73), palpitação (RR 10,11 IC 95%, 6,56-15,58), tremor (RR 10,74, IC 95%, 6,20-18,59), dor de cabeça (RR 4,07, IC 95%, 2,60-6,35), hipocalcemia (RR 6,07, IC 95%, 4,00-9,20), hiperglicemia (RR 2,09, IC

95%, 2,05-4,09), náuseas e vômitos (RR 1,76, IC 95%, 1,29-2,42). Nesse estudo estavam documentados nove óbitos maternos (ANONTAYANONTH et al., 2004).

De Heus et al. (2009), em estudo prospectivo de coorte, observaram as reações adversas de vários agentes tocolíticos em 1.920 mulheres. Os resultados mostraram que os agonistas beta-2 adrenérgicos desencadearam alta frequência de eventos adversos graves, quando comparados a outros tocolíticos.

Os casos de morte materna descritos na literatura foram causados por edema pulmonar particularmente quando os agonistas beta-2 adrenérgicos foram utilizados com glicocorticoides (VAN GEIJN; LENGLET; BOLTE, 2005) e em situações de hipervolemia materna como no polidrâmnio e na gravidez gemelar (BITTAR; ZUGAIB, 2009). Em fevereiro de 2011, a FDA advertiu os profissionais de saúde que o sulfato de terbutalina na inibição do TPP (indicação de uso não aprovada nos EUA – *off label*) não deve ser utilizado por mais de 72 horas, em razão da ocorrência de sérios eventos adversos (FDA, 2011).

Em relação aos resultados neonatais, não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos, concluindo-se que o uso de agonistas beta-2 adrenérgicos como tocolítico não traz nenhum benefício fetal (DE HEUS et al., 2009).

Já em 2001, havia sido realizado um estudo com 742 mulheres que comparou os desfechos maternos e neonatais dos agonistas beta-2 adrenérgicos (salbutamol, ritodrina e sulfato de terbutalina) com atosibana, não se encontrou diferenças significantes entre os grupos quanto ao prolongamento da gravidez em mais de 48 horas e também na morbimortalidade neonatal (WORLDWIDE ATOSIBAN VERSUS BETA AGONISTIS STUDY GROUP, 2001).

O RCOG (2011) informa que não existem estudos de longo prazo para acompanhamento de neonatos após o uso de qualquer agente tocolítico, incluindo agonistas beta-2 adrenérgicos, portanto não existem conclusões confiáveis sobre a ação deles no feto.

2.3.2 Bloqueadores de canais de cálcio

Os bloqueadores de canais de cálcio inibem a entrada do cálcio extracelular através da membrana citoplasmática (HARAKE et al., 1989). Essa ação leva primariamente ao relaxamento do músculo liso, ao atuarem principalmente na musculatura vascular, uterina e vesical (ULMSLEN; ANDERSON; WINGERUP, 1980).

Com base em revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (nível de evidência Ia, grau de recomendação A) documentou-se a superioridade do nifedipino em relação a outros agentes tocolíticos (KING et al., 2012).

Quando comparado a antagonistas de receptores da ocitocina (atosibana), um ensaio clínico que envolveu 63 grávidas em TPP, observou-se que a efetividade de atosibana e nifedipino foi semelhante. Os autores avaliaram também que atosibana apresentou melhor resposta nas pacientes com antecedentes de parto prematuro, enquanto nifedipino obteve melhor eficácia nas grávidas com menos de 28 semanas (AL OMARI et al., 2006).

Os efeitos vasomotores de bloqueadores de canais de cálcio podem ser vistos tanto na mãe quanto no feto. Têm ação inotrópica negativa e inibem a condução atrioventricular, além de apresentar efeito vasodilatador coronariano e na circulação periférica. O nifedipino não causa hipotensão em cobaias grávidas e o seu efeito hipotensor é mais evidente em pacientes hipertensas (MEYER; RANDALL; GRAVES, 1990).

Alguns estudos epidemiológicos salientaram a relação do uso de nifedipino com o aumento da mortalidade por doença cardiovascular, neoplasias e hemorragia digestiva em pacientes não grávidas, porém outros trabalhos, com casuísticas maiores não constataram essas relações (SOUZA et al., 2008).

Quando se compara os vários fármacos utilizados como tocolíticos aos bloqueadores de canais de cálcio, principalmente o nifedipino, pode-se chegar à conclusão de que sua efetividade é semelhante ou superior aos demais, com a vantagem de quase não apresentar sérios eventos adversos maternos (VAN GEIJN; LENGLET; BOLTE, 2005; HOW et al., 2006). Há também indícios de melhora nos resultados neonatais com o uso de nifedipino. Desta forma, o nifedipino vem se tornando o fármaco de escolha na tocolise (KAM; LAMONT, 2008).

Lyell et al. (2007), em ensaio clínico com 192 pacientes, compararam sulfato de magnésio e nifedipino obtendo resultados nos quais nifedipino reduziu significativamente a proporção de partos em 48 horas, em comparação a sulfato de magnésio (72% com nifedipino versus 87% com o sulfato de magnésio; $p = 0,01$). Os autores não encontraram nenhuma diferença significativa entre os grupos no parto antes de 32 semanas de gravidez (8% com nifedipino versus 11% com o sulfato de magnésio; $p = 0,39$), ou antes de 37 semanas de gravidez (57% com nifedipino versus 57% com sulfato de magnésio; $p = 0,97$), a média estimada da idade de gravidez no momento do parto (36 semanas com nifedipino versus 35,8 semanas com sulfato de magnésio; $p = 0,61$), ou o número de episódios recorrentes de TPP ($p = 0,32$).

Também não encontraram nenhuma diferença significativa entre os grupos no desfecho composto de morbidade neonatal que incluem síndrome de desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante, sepse e morte fetal ou no neonato. *No conjunto do desfecho composto de morbidade neonatal*: 20% com nifedipino versus 25% com sulfato de magnésio $p = 0,32$. Para outros aspectos: *peso ao nascer de menos de 2.500 g*, 42% com nifedipino versus 49% com sulfato de magnésio $p = 0,48$; *síndrome de desconforto respiratório*, 19% com nifedipino versus 23% com sulfato de magnésio $p = 0,48$; *sepse*, 3% com nifedipino versus 5% com sulfato de magnésio $p = 0,43$; *mortalidade*, 0% com nifedipino versus 1% com sulfato de magnésio $p = 0,31$) (LYELL, et al., 2007).

Outros resultados encontrados são referentes a cuidados intensivos, nos quais o nifedipino reduziu significativamente o índice de admissão na UTI neonatal comparado ao sulfato de magnésio (37% com nifedipino versus 52% para sulfato de magnésio; $p = 0,04$) (LYELL, et. al., 2007).

Ainda em relação ao sulfato de magnésio, um ensaio clínico controlado randomizado com 120 mulheres, realizado por Taherian; Dehdar (2007), demonstra que não houve nenhuma diferença significativa entre nifedipino e sulfato de magnésio na proporção de mulheres que não deram à luz nas primeiras 48 horas (38,2% com nifedipino versus 49,2% com sulfato de magnésio), ou em tempo de gravidez médio no momento do parto: 34,3 semanas com nifedipino versus 34,1 semanas com sulfato de magnésio.

A eficácia tocolítica do nifedipino também foi comparada com atosibana, porém não houve diferenças significantes em relação à proporção de mulheres que deram à luz após de 48 horas ou de 7 dias (adiada por 48 horas: 75% com nifedipino versus 83% com atosibana; p valor não significativa); parto prolongado por mais de 7 dias: 65% com nifedipino versus 75% com atosibana; p valor não significativa (KASHANIAN; AKBARIAN; SOLTANZADEH, 2005).

Encontra-se na literatura apenas um ensaio clínico controlado randomizado comparando nifedipino a placebo, com 89 mulheres em TPP em gravidezes únicas entre 30 e 34 semanas. O estudo concluiu que no grupo nifedipino ($n=45$) houve menor frequência de partos nas primeiras 48 horas - 17.8% com nifedipino versus 88.6% com placebo ($n=44$). No entanto, os índices de parto depois de 36 semanas foram similares entre os dois grupos (4,4% com nifedipino versus índice nulo com placebo). Os resultados neonatais não foram avaliados nesse estudo (ARA; BANU, 2008).

2.3.3 Estudo comparativo entre nifedipino e agonistas beta-2 adrenérgicos

Na década de 1980 realizou-se um dos primeiros ensaios clínicos comparando o nifedipino oral com ritodrina intravenosa e oral e com grupo controle (sem tratamento), para verificar a eficácia do nifedipino em inibir o trabalho de parto por 48 horas. Também se observou o prolongamento da gravidez e a tendência para maior peso ao nascimento nos neonatos daquelas tratadas com nifedipino (READ; WELLBY, 1986).

Já Ferguson II et al. (1990), Janky et al. (1990) e Braccero et al (1991) encontraram resultados semelhantes entre nifedipino e ritodrina na inibição do TPP por 48 horas e por 7 dias, porém nifedipino causou menor ocorrência de eventos adversos graves. Em 1998, outro estudo cotejando ritodrina e nifedipino demonstrou o mesmo resultado (GARCÍA-VELASCO; GONZÁLEZ GONZÁLEZ, 1998).

Em 1997, uma revisão sistemática que comparou a efetividade tocolítica e os eventos neonatais de nifedipino e de ritodrina, encontrou melhores resultados neonatais com o uso de nifedipino, assim como menor número de reações adversas (PAPATSONIS et al., 1997).

Em 2003, uma meta-análise concluiu que bloqueadores de canais de cálcio quando comparados com qualquer outro tocolítico, se mostraram mais efetivos; bloqueadores de canais de cálcio reduziram significativamente o parto nos primeiros 7 dias de tratamento: 4 estudos, 453 mulheres, (RR 0,76; IC 95%, 0,60-0,97), 71 eventos em n=229 [31%] com o bloqueador de canais de cálcio versus 86 eventos em n=224 [38%] com qualquer outro tocolítico; partos antes de 34 semanas de gravidez: 6 estudos, 619 mulheres, (RR 0,83; IC 95%, 0,69-0,99); 107 eventos em n=311 [34%] com bloqueador de canais de cálcio versus 122 eventos em n=308 [40%] com outros tocolíticos. Não se encontrou nenhuma diferença significativa entre bloqueadores de canais de cálcio e outros tocolíticos no índice de partos até 48 horas; no entanto, este índice foi menor com bloqueadores de canais de cálcio: 9 estudos, 761 mulheres, (RR 0,80, IC 95%, 0,61-1,05); 74 eventos em n=383 [19%] com bloqueador de canais de cálcio versus 87 eventos em n=378 [23%] com outros tocolíticos. (KING et al., 2012).

Nesse mesmo estudo constatou-se melhores resultados neonatais com os bloqueadores de canais de cálcio, pois houve redução significativa da morbidade neonatal, incluindo síndrome do desconforto respiratório (SDR), enterocolite necrotizante e hemorragia intraventricular. Para *SDR*: 9 estudos, 763 recém-nascidos, (RR 0,63; IC 95%, 0,46-0,88); 48 eventos em n=386 [12%] com bloqueador de canais de cálcio versus 72 eventos em n=377 [19 %] com outros tocolíticos; *enterocolite necrotizante*: 3 estudos, 323 recém-nascidos; (RR

0,21; IC 95%, 0,05 - 0,96) 1 evento em n=166 [0,6%] com bloqueador de canais de cálcio versus 8 eventos em n=157 [5%] com outros tocolíticos; *hemorragia intraventricular*: 3 estudos, 340 recém-nascidos, (RR 0,59; IC 95%, 0,36-0,98); 19 eventos em n=173 [11%] com bloqueador de canais de cálcio versus 31 eventos em n=167 [19%] com outros tocolíticos. Não se encontrou diferenças significantes na *mortalidade perinatal* (10 estudos, 810 recém-nascidos, (RR 1,65, IC 95%, 0,74-3,64): 13 eventos em n=400 [3%] com bloqueador de canais de cálcio versus 7 eventos em n=410 [2%] com outros tocolíticos (KING et al., 2003).

Tsatsaris et al (2001) realizaram meta-análise que avaliou a eficácia do nifedipino em comparação aos agonistas beta-2 adrenérgicos. Treze ensaios clínicos randomizados preencheram os critérios de inclusão. Nove ensaios clínicos relevantes, que incluíram 679 pacientes, foram analisados. A meta-análise demonstrou tendência para maior eficácia do nifedipino em inibir o trabalho de parto por 48 horas (RR 1.52, IC 95%, 1,03 – 2,24) ou até 34 semanas (RR 1,87 IC 95%, 1,11- 3,15), mas as diferenças não foram significantes. Entretanto, nifedipino acarretou um prognóstico neonatal mais satisfatório, com menor frequência de síndrome de desconforto respiratório (RR 0,57, IC 95%, 0,37 - 0,89) e de internações em unidades de tratamento intensivo (RR 0,65, IC 95%, 0,43 - 0,97). Também houve menor suspensão do tratamento por eventos adversos com nifedipino. Os agentes não diferiram na incidência de nascimentos depois de 37 semanas ou no coeficiente de mortalidade perinatal. Diante desses resultados, os autores sugerem que bloqueadores de canais de cálcio sejam agentes de primeira escolha na inibição do trabalho de parto prematuro.

Outros estudos também informaram a diminuição de riscos maternos com o uso de bloqueadores de canais de cálcio quando comparados a agonistas beta-2 adrenérgicos (KING et al., 2003, PAPATSONIS et al., 2003).

King et al. (2003) concluíram que a interrupção do tratamento tocolítico relacionada a eventos adversos foi mais pronunciada quando a comparação foi feita entre bloqueadores de canais de cálcio e agentes beta-2 adrenérgicos (7 estudos, 542 mulheres, (RR 0,09, IC 95%, 0,02-0,38); nenhum evento em n=278 [0%] com bloqueadores de canais de cálcio versus 19 eventos em n=264 [7%] com agentes beta-2 adrenérgicos.

A análise de seguimento de um ensaio identificado pela revisão encontrou de modo significativo menor média de pressão arterial diastólica, aumento da média de glicemia de jejum, e um menor teor de potássio depois do tratamento de 48 horas com ritodrina comparado com nifedipino (pressão arterial diastólica: 71 mmHg com nifedipino versus 65 mmHg com ritodrina; p = 0,004; glicemia de jejum: 4,93 mmol/L com nifedipino versus 6,68

mmol/L com ritodrina; $p < 0,001$; teor de potássio: 3,81 mmol/L com nifedipino versus 3,52 mmol/L com ritodrina; $p = 0,04$) (PAPATSONIS et al., 2003).

Outro ensaio comparando nifedipino com ritodrina concluiu que ritodrina aumentou significativamente a proporção de mulheres que apresentaram eventos adversos em comparação a nifedipino (87% com ritodrina versus 26% com nifedipino; $p < 0,05$), sendo palpitações e taquicardia os eventos adversos mais comuns informados. Em mulheres que receberam nifedipino, os eventos adversos mais comuns foram hipotensão (28%) e vertigem (23%) (LING; LIANFANG; XINGHUA, 2003).

Rayamajhi e Pratap (2003) compararam os efeitos do nifedipino com a isoxsuprina, observando índices de interrupção da tocolise semelhantes entre nifedipino e isoxsuprina (2 / 32 [6,3%] com nifedipino e 2 / 30 [6,7%] com isoxsuprina), particularmente por causa de hipotensão.

Van de Water et al. (2008) encontraram um número significativamente menor de eventos adversos com nifedipino em comparação a ritodrina (eventos adversos: 2/48 [4%] com nifedipino e 12/43 [29%] com ritodrina; $p < 0,05$; eventos adversos graves: 1/48 [2%] com nifedipino e 2/43 [5%] com ritodrina; $p = 0,1$).

Os efeitos cardiovasculares de nifedipino e agonistas beta-2 adrenérgicos intravenosos, quando usados em combinação, são expressivos. Desta forma, os dois agentes não podem ser empregados em conjunto sob qualquer circunstância (LAOHAPOJANART et al, 2007).

2.3.3.1 Esquemas posológicos

O esquema terapêutico do sulfato de terbutalina na tocolise aguda segundo alguns autores é o equivalente a: 5 ampolas de sulfato de terbutalina (1 amp.= 0,5 mg) que são diluídas em 500mL de solução de glicose a 5% e infundida por via intravenosa, iniciando-se com 5,0 µg/min e aumentando-se 2,5 µg/min a cada 20 minutos, até o máximo de 20-25 µg /minuto. Obtendo-se a dose mínima para cessar as contrações, deve-se mantê-la por 24 horas. Se não houver sucesso na tocolise em 24 horas, deve-se pensar em corioamnionite ou insuficiência placentária. Após 24 horas da inibição, diminuem-se 2,5 µg/min a cada 20 minutos até a suspensão total (WEERAKUL; CHITTACHAROEN; SUTHUTVORAVUT,

2002; BRASIL, 2010). A administração de sulfato de terbutalina subcutânea foi utilizada em um ensaio clínico (MAWALDI et al., 2008).

Durante o tratamento tocolítico, é de suma importância o controle da pressão arterial, frequência cardíaca (deve-se mantê-la abaixo de 120 bpm) e ausculta pulmonar e cardíaca materna, além de controle cardiotocográfico das batidas cardíacas fetais (OEI, 2006). Deve-se ter muito cuidado ao infundir grande quantidade de líquido, pois os eventos adversos dos beta-agonistas associados à hipervolemia podem desencadear o quadro de edema agudo de pulmão o que pode resultar em morte materna e fetal (BITTAR; ZUGAIB, 2009). Diferentemente dos beta-2 adrenérgicos, os eventos adversos de nifedipino são mais bem tolerados (MAWALDI; DUMINY; TAMIM, 2008). Os mais frequentes são: cefaleia, fadiga e exantema cutâneo, o que dificilmente leva à interrupção de uso.

Em uma revisão sistemática, nifedipino apresentou redução dos eventos adversos maternos e expressiva redução da necessidade de interrupção do tratamento (TSATSARIS; CARBONE, 2001).

Estudos mostram sucesso terapêutico com nifedipino, não se observando eventos adversos materno-fetais importantes, principalmente em relação a alterações da pressão arterial e pulso materno, bem como na frequência cardíaca fetal (MAWALDI; DUMINY; TAMIM, 2008). Não foram encontradas alterações nesses parâmetros depois de três horas do uso de nifedipino (dose de ataque entre 10 mg - 40 mg na primeira hora). Porém, com a sua manutenção (60 mg a 160 mg) por 24-48 horas, houve significativa redução da pressão arterial materna, sem, contudo, efeitos na frequência cardíaca (GUCLU et al., 2006).

Analisando os dados da literatura foram encontrados os mais diversos esquemas posológicos de nifedipino. Os ensaios clínicos estudados em duas revisões sistemáticas, de Conde-Agudelo et al (2011) e de King et al (2012) mostram que não há consenso sobre a dose ideal e via de administração do nifedipino na tocolise aguda (Quadro 2).

O nifedipino foi administrado por via oral (Read; Wellby, 1986; Braccero et al, 1991; Floyd et al, 1995; Al-Qatan; Omu; Labeeb, 2000; Laohapojanart et al, 2007; Taherian; Dehdar, 2007; Mawaldi, 2008; Van de Water, 2008), pois sua absorção é mais lenta, diminuindo assim eventos adversos graves. Quanto a dose, a maioria dos autores não administraram doses superiores a 40 mg na primeira hora de tocolise (Glock; Morales, 1993; Papatsonis et al, 1997; Haghighi, 1999; Ganla et al, 1999; Rayamahji; Pratap, 2003; Kashanian; Akbarian; Soltanzadeh, 2005; Laohapojanart et al, 2007; Taherian; Dehdar, 2007; Van de Water et al, 2008).

Estudos que comparassem os diversos esquemas terapêuticos não foram encontrados na literatura pesquisada. Desta forma, a realização de mais ensaios clínicos será necessária para estabelecer a melhor via de administração e a posologia mínima necessária para inibir as contrações com menores eventos adversos maternos e fetais (KING et al., 2003).

Em 2005, a OMS divulgou uma revisão sistemática com base em trabalhos de grande qualidade de prova, informando que a dose de nifedipino a ser utilizada como tocolítico seria de 10 mg sublingual, podendo ser repetida a cada 20 minutos, não ultrapassando a 40 mg na primeira hora. Ao ocorrer inibição das contrações, 20 mg a cada 4 horas, via oral, por 48 horas. O esquema de tocolise está indicado em pacientes com menos de 34 semanas de gravidez (ZIGANSHINA, 2005),

Ressalta-se que o Ministério da Saúde, em seu manual de gestação de alto risco, recomenda cápsulas de ação rápida de 10 mg a cada 20 minutos até quatro doses na primeira hora ou 20 mg via oral em dose única, e se necessário 20 mg depois de 90–120 minutos se a atividade uterina persistir (BRASIL, 2010).

Quadro 2. Ensaio clínicos com variedade de doses de nifedipino na tocolise aguda

Primeiro Autor/ano	Via de administração	Dose inicial	Doses subsequentes
Read (1986)	Oral	30 mg VO na primeira hora	20mg VO 8/8h por 3 dias
Ferguson (1990)	Sublingual/Oral	10 a 40 mg SL (no máximo) na primeira hora	20mg VO 4-6h
Janky (1990)	Sublingual/Oral	10 mg SL na primeira hora	20mg VO 8/8h por 7 dias
Bracero (1991)	Oral	30 mg na primeira hora	20mg VO 6/6 h por 24h
Kupferminc (1993)	Oral	30 mg VO e 20mg após 90 minutos se necessário	20 mg VO 8/8h até 34-35 semanas
Glock (1993)	Sublingual/Oral	10 mg SL repetir dose após 20 min se necessário (máximo de 40 mg na primeira hora)	20mg VO 4/4h por 48h e 10 mg 8/8h até 34 semanas
Floyd (1995)	Oral	30 mg VO na primeira hora	20 mg VO 8/8h até 37 semanas..
Papatsonis (1997)	Sublingual/Oral	10 mg SL repetindo em 15 minutos (total de 40 mg na primeira hora)	60 mg a 160 mg/dia até 34 semanas
Koks (1998)	Sublingual/Oral	30 mg SL na primeira hora	20 mg VO 6-12h até 34 semanas
García-Velasco (1998)	Sublingual/Oral	20 mg VO +10 mg SL e depois 10-20 mg 4-6h	–
Haghighi (1999)	Sublingual/Oral	10 mg SL, repetindo 20 mg SL após 20 min se necessário (máximo de 40 mg na primeira hora)	20 mg VO 6/6h por 24h, seguidas de 20 mg de 8/8h no segundo dia.
Ganla (1999)	Sublingual/oral	5 mg SL repetir a cada 15 min (máximo 40 mg na primeira hora) durante as 2 horas iniciais	10 mg VO 8/8h por 48h até 36 semanas
Al-Qatan (2000)	Via oral	30 mg VO e se necessário 20 mg após 2 horas.	Manter 20 mg VO 6/6h até 34 semanas

Primeiro Autor/ano	Via de administração	Dose inicial	Doses subsequentes
Weerakul (2002)	Sublingual/oral	10 mg SL+ 20 mg SL após 30 minutos	60 mg a 120 mg/dia por 3 dias
Rayamahji (2003)	Sublingual/oral	10 mg SL+ 20 mg SL após 20 minutos (máximo de 40 mg na primeira hora)	10-20 mg VO 6-8h por 7 dias
Kashanian (2005)	Sublingual/oral	10 mg SL a cada 20 minutos (máximo de 40 mg na primeira hora)	20 mg VO 6/6h por 24h, seguido 10 mg VO 8/8h no segundo dia
Cararach (2006)	Sublingual/oral	30 mg (10 mg SL+20 mg VO) na primeira hora	20 mg VO 6/6h por 48h
Lyell (2007)	Sublingual/oral	10 mg SL a cada 20 min total de 60 mg na primeira hora	20 mg VO 4-6h por 48h
Laohapojanart (2007)	Via oral	10 mg VO (máximo 40 mg na primeira hora)	20 mg VO 4/4h por 3 dias
Taherian (2007)	Via oral	10 mg VO (máximo 40 mg na primeira hora)	10 mg - 20mg VO 6/6h
Mawaldi (2008)	Via oral	30 mg VO e depois de 90 min 20 mg VO se necessário	20mg VO 8/8h por 48h
Van de Water (2008)	Via oral	20 mg VO + 20 mg VO após 30 min (máximo 40 mg na primeira hora)	90-120 mg VO/dia por 48h
Amorim (2009)	Sublingual/oral	10 mg SL, repetir após 30 min se necessário	20 mg VO 6/6h por 24h

Fonte: Elaboração própria

3 OBJETIVO

3.1 Geral

- Analisar benefícios e riscos maternos, fetais e neonatais do uso de nifedipino e de sulfato de terbutalina em pacientes sem comorbidades submetidas à tocolise aguda.

3.2 Específico

Caracterizar por meio de ensaio clínico randomizado os dados relativos

- à eficácia do uso de nifedipino e de sulfato de terbutalina, como agentes para tocolise aguda, em pacientes sem comorbidades, em trabalho de parto prematuro (TPP);
- à segurança materna, fetal e neonatal destes dois agentes tocolíticos no TPP.

4 MÉTODO

4.1 Lugar de realização e período de estudo

O ensaio foi realizado em três hospitais de Sorocaba – SP, polo industrial com mais de 600 mil habitantes. A cidade apresenta os seguintes registros de índices de nascimentos prematuros: 8,8% em 2007, 8,9% em 2008, e de 9,1% em 2009¹.

Os hospitais incluídos no estudo foram: Hospital Universitário Santa Lucinda, Conjunto Hospitalar de Sorocaba-Hospital Estadual Regional e Hospital UNIMED.

O Hospital Santa Lucinda tem 144 médicos vinculados ao corpo clínico, oferece 150 leitos e atende pacientes inscritos no Sistema Único de Saúde (70% dos leitos), os de convênios e particulares. O setor de Obstetrícia é composto por três salas de parto, equipadas para qualquer tipo de urgência materna e neonatal e 18 leitos destinados à maternidade, ligados ao SUS. São realizados cerca de 500 atendimentos/mês e em média 200 partos/mês; os obstetras responsáveis por esse serviço são em número de dez, e se revezam diariamente em esquemas de plantão.

O Conjunto Hospitalar de Sorocaba-Hospital Regional é centro de referência de nível terciário que atende 48 municípios da região. O setor de Obstetrícia conta com um centro obstétrico e três salas de parto, equipadas para qualquer tipo de urgência materna e neonatal e 26 leitos. Os obstetras responsáveis são em número de 27 e se revezam em esquema de plantão. São atendidas cerca de 600 pacientes/mês e realizados em média 240 partos/mês. Os leitos destinados a essas pacientes atendem exclusivamente o Sistema Único de Saúde.

O Hospital UNIMED atende pacientes de convênios médicos e particulares. O setor de obstetrícia conta com 29 obstetras que se revezam em esquema de plantão. Tem uma sala de admissão, outra para preparo, quatro leitos de pré-parto e centro obstétrico composto por duas salas equipadas para qualquer tipo de urgência/emergência materna e neonatal.

O ensaio recrutou pacientes de outubro de 2010 a março de 2012. Neste período foram realizados 7.246 partos nos referidos hospitais, sendo 663 trabalhos de parto prematuros, correspondendo a 9,14% desse tipo de parto.

¹ Dados extraídos do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos – SINASC (Ministério da Saúde, SVS/DASIS).

4.2 A Equipe

A equipe executora do estudo clínico foi formada por: pesquisadora principal – Prof^a Dra. Luciane Cruz Lopes, doutora em farmacologia clínica e orientadora do projeto; dois médicos ginecologistas e obstetras: Tânia Regina Padovani, CRM - SP 69842, mestranda e responsável principal pela parte prática do projeto; Elton Luis Faggioni Trani, CRM – SP 76751, plantonista do Serviço de Obstetrícia do Hospital Santa Lucinda, plantonista do Hospital UNIMED e do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Os médicos colaboradores participaram da seleção das pacientes, de coleta de dados, do acompanhamento da terapêutica tocolítica e do parto.

4.3 Aspectos éticos e conflitos de interesses

Foi garantida a confidência dos dados obtidos. Por se tratar de levantamento de dados e ensaio clínico envolvendo seres humanos, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (UNISO), regulado pela CONEP, de acordo com a Portaria nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, e respeitou as normas da VII Declaração de Helsinque - 2008 (Protocolo No.020/10). O projeto também foi enviado ao Comitê Acadêmico e à Diretoria Clínica do Hospital Santa Lucinda, do Hospital Unimed e do Conjunto Hospitalar de Sorocaba- Hospital Regional obtendo-se, assim, autorização para sua realização nas respectivas instalações (ANEXOS A-B-C-D).

Nenhum dos membros deste ensaio clínico (pesquisadora principal e colaboradores) recebeu apoio financeiro da indústria farmacêutica ou de qualquer outra fonte patrocinadora (ANEXOS E-F-G).

4.4 Delineamento do estudo

O estudo teve por base um ensaio clínico randomizado, aberto, para avaliar a eficácia e a segurança de nifedipino e de sulfato de terbutalina na tocolise aguda.

4.5 Casuística

Participaram deste estudo todas as mulheres sem comorbidades com diagnóstico de TPP, com autonomia plena, que atenderam os critérios de inclusão, e que foram tratadas nos hospitais Santa Lucinda, Conjunto Hospitalar de Sorocaba- Hospital Regional e Hospital Unimed de outubro de 2010 a março de 2012.

4.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídas neste ensaio clínico mulheres com as seguintes características:

- sem comorbidades;
- sem contraindicações para tocolise (morte fetal, sofrimento fetal, má-formações fetais graves, restrição de crescimento intrauterino, corioamniorrexe, corioamnionite, síndromes hemorrágicas, síndromes hipertensivas, diabetes sem controle e outras doenças maternas em que há insuficiência placentária);
- idade entre 18 e 40 anos;
- idade da gravidez entre 24 e 33 6/7 semanas (confirmada pelos dados da última menstruação e por ultrassonografia);
- gravidez única;
- TPP com diagnóstico firmado (considerando a presença de quatro ou mais contrações dolorosas e rítmicas a cada 20 minutos, associadas a modificações cervicais, caracterizadas por manifestação de mudança na posição, comprimento, consistência e/ou dilatação do colo uterino);
- dilatação do colo até 4 cm;
- termo de consentimento livre e esclarecido assinado (TCLE).

4.5.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas as mulheres com as seguintes características:

- capacidade mental reduzida e/ou outras alterações que pudessem comprometer o entendimento do estudo;
- más-formações do trato genital como: útero bicorno, miomatose importante, entre outras;
- qualquer contraindicação ao uso de sulfato de terbutalina ou de nifedipino;
- polidrâmnio;
- oligo-hidrâmnio;

4.6 Recrutamento, randomização e alocação das pacientes.

As pacientes foram recrutadas no momento em que se confirmou o diagnóstico de TPP. Uma vez atendido os critérios de inclusão e com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO H), cada paciente foi distribuída em um dos grupos de tratamento (sulfato de terbutalina ou nifedipino), de forma aleatória (randomização), por meio de sequência de números gerada por computador (programa Epi-Table do Epi-Info 6.04d).

Com auxílio de uma moeda definiu-se o início da distribuição, conferindo-se o lado “coroa” para o nifedipino e o lado “cara” para o sulfato de terbutalina. Como o lado sorteado foi “coroa”, e a tabela de números aleatórios (ANEXO I) iniciava-se com número par, estabeleceu-se que: todas as pacientes com números pares da tabela de números aleatórios receberiam nifedipino e as pacientes com números ímpares a terapia com sulfato de terbutalina.

O protocolo clínico contendo o esquema de tratamento de tocolise (APÊNDICES A e B), bem como as fichas clínico-obstétricas (APÊNDICE C), de controle dos indicadores de tocolise e segurança (APÊNDICES D-E), de resumo dos dados e acompanhamento do parto (APÊNDICE F) e de acompanhamento neonatal (APÊNDICE G) foram colocados em envelope opaco, selado previamente, numerados em ordem de sequência e crescente, garantindo, assim, a ocultação da alocação. As pacientes foram atendidas na ordem de

sequência dos envelopes e randomizadas no momento da internação e aplicação da intervenção.

Logo depois da randomização e alocação, a paciente era encaminhada para o centro obstétrico, onde o envelope era aberto por um dos médicos do projeto, dando início ao protocolo designado a ela. A alocação das pacientes foi feita de modo cego para os médicos obstetras, que tinham como função executar o protocolo designado no envelope lacrado.

4.7 Desfechos primários

Os desfechos primários incluíram os indicadores de eficácia de tocólise e de segurança.

4.7.1 Indicadores de eficácia

A eficácia tocolítica do agente empregado foi medida por meio de:

- inibição das contrações uterinas em até 12 horas depois de administração do fármaco;
- intervalo médio de tempo entre o início da terapia tocolítica e a tocólise efetiva;
- recorrência de TPP nas primeiras 48 horas após da tocólise;
- parto prematuro em até 48 horas depois do início da tocólise.

4.7.2 Indicadores de segurança

O risco do uso do agente tocolítico foi avaliado do seguinte modo:

- **Materno** – análise dos parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência e ritmo cardíaco), respiratórios (frequência respiratória, ausculta pulmonar), análise de aparecimento de eventos adversos comuns e aqueles graves consequentes ao uso dos tocolíticos utilizados no estudo;
- **Fetal** – existência de taquicardia, bradicardia, desacelerações das batidas cardíacas, assim como qualquer outro sinal sugestivo de sofrimento fetal;

- **Neonato** – Índice de Apgar, peso ao nascer, necessidade de oxigenioterapia, entubação orotraqueal, necessidade de tratamento intensivo, dias de internação em UTI; ocorrência de sepse, icterícia, síndrome de desconforto respiratório (SDR), hemorragia de ventrículo cerebral e óbito.

4.8 Fármacos e posologias adotadas

Os produtos farmacêuticos utilizados foram ofertados pelos hospitais onde o ensaio clínico foi realizado.

Sulfato de terbutalina (ampola 0,5 mg/mL): infusão intravenosa de 2,5 µg/min seguida de aumento de 2,5 µg/min a cada 15 min até o máximo de 20 µg/min. Quando obtida a dose mínima capaz de cessar as contrações, essa foi mantida por 24 horas. Nos casos em que as contrações não diminuíram em 6 horas, e quando a tocolise foi necessária por mais de 24 horas, levantou-se a hipótese de corioamnionite e o tratamento tocolítico foi suspenso. Depois de 24 horas de administração do fármaco, a dose foi diminuída em 2,5 µg/min a cada 15 min até sua suspensão total (BITTAR; CARVALHO; ZUGAIB, 2005). A dose de sulfato de terbutalina nesta amostra foi ajustada para o intervalo considerado seguro segundo informações de Klasco (s.d) e, em comparação, inferiores aos ensaios prévios realizados com este agente (0,25 mg/iv seguido de infusão contínua intravenosa iniciada com 5µg/min e aumentada de 5µg/min a cada 15 minutos até no máximo 15µg/min) (WEERAKUL et al., 2002), ou aqueles que já iniciaram a infusão intravenosa com 10µg/min e aumentando-a cada 10 minutos até a dose total de 25µg/min (LAOHAPOJANART et al., 2007). À medida que a paciente manifestava algum evento adverso a dose era reduzida.

Nifedipino (comprimido 20 mg): administrado por via oral. Caso as contrações não cessassem depois de 30 minutos, repetiu-se o esquema, tomando-se o cuidado de não ultrapassar 40 mg na primeira hora. Uma vez alcançada a tocolise, estabeleceu-se a dose de 20 mg via oral a cada 8 horas por um período de 48 horas (BEKKARI et al., 2005; ROSS; EDEN, 2010).

Todas as pacientes receberam profilaxia para a sepse neonatal causada por estreptococo do tipo B com benzilpenicilina G intravenosa: 5 milhões de UI (dose de ataque) e depois 2,5 milhões UI de 4 em 4 horas (BRASIL, 2010).

A corticoterapia também foi realizada em todas as participantes para estimular a produção de substância tensoativa pelo pulmão fetal. Empregou-se acetato de betametasona associado ao fosfato dissódico de betametasona (3 mg + 3 mg) /mL, solução injetável intramuscular, sendo 12mg a cada 24h em um total de duas doses (BRASIL, 2010).

Nos casos de náuseas e vômitos utilizou-se o cloridrato de metoclopramida na dose de 1 ampola (5 mg/mL) a cada 8 horas. Nas pacientes que apresentaram cefaleia, foi administrado paracetamol em solução oral de 200 mg/mL, 30 gotas a cada 6 horas. Os casos de hipotensão arterial foram tratados com 500 a 1000 mL de cloreto de sódio 0,9% endovenoso.

Os fármacos utilizados e as respectivas posologias estão sumarizados no **Quadro 3**.

Quadro 3. Fármacos e doses utilizados na terapia tocolítica

Fármaco	Indicação Clínica	Via de administração	Dose Terapêutica
acetato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona	Prevenção da SDRN	IM	12 mg cada 24 h (2 doses)
benzilpenicilina G	Profilaxia da infecção por EGB	IV	5 milhões UI (dose de ataque) e 2,5 milhões UI 4/4h.
sulfato de terbutalina	Tocólise aguda	IV	2,5 µg/min até no máximo de 20 µg/min
nifedipino	Tocólise aguda	VO	20 mg , repetir após 30min se necessário (máximo 40mg na primeira hora)
cloridrato de metoclopramida	Náuseas e vômitos	IM	5 mg/mL a cada 8 horas se necessário.
cloreto de sódio a 0,9%	Hipotensão arterial	IV	500 a 1000 mL
paracetamol	Cefaleia	VO	200 mg/mL, 30 gotas a cada 6 horas se necessário

IM – via intramuscular; IV – via intravenosa; VO – via oral; SDRN – síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido

Fonte: Elaboração própria.

4.9 Protocolo clínico

Para a confirmação do diagnóstico presumido de TPP, a paciente era encaminhada à sala de exames para anamnese e realização do exame clínico e obstétrico inicial. A seguir, era submetida à cardiotocografia e ultrassonografia obstétrica.

Depois da confirmação do diagnóstico de TPP, atendimento de critérios de inclusão, assinatura do TCLE e feita a randomização dos grupos de tratamento para tocólise, a paciente era encaminhada para o centro obstétrico, onde permanecia no leito (repouso absoluto) na posição de decúbito lateral esquerdo.

Os dados iniciais de pressão arterial (mmHg), frequência cardíaca (bpm) e respiratória (ipm), dinâmica uterina, batidas cardíacas fetais (bpm) e as características do canal cervical (dilatação, esvaecimento e posição) eram anotados na ficha clínico-obstétrica (APÊNDICE B).

Com o início da tocólise, os parâmetros maternos e fetais tinham monitoria a cada 15 minutos, até a constância hemodinâmica. A partir daí, cada participante foi avaliada em intervalos de hora em hora durante as primeiras 24 horas (**Figura 1**) e a seguir a cada 6 horas, durante 48 horas de observação.

O acompanhamento da dinâmica uterina foi realizado pelo médico assistente (plantonista ou residente) com a paciente em decúbito lateral esquerdo, a cada hora, até a inibição do parto e, depois, a cada 6 horas, durante as 48 horas de observação.

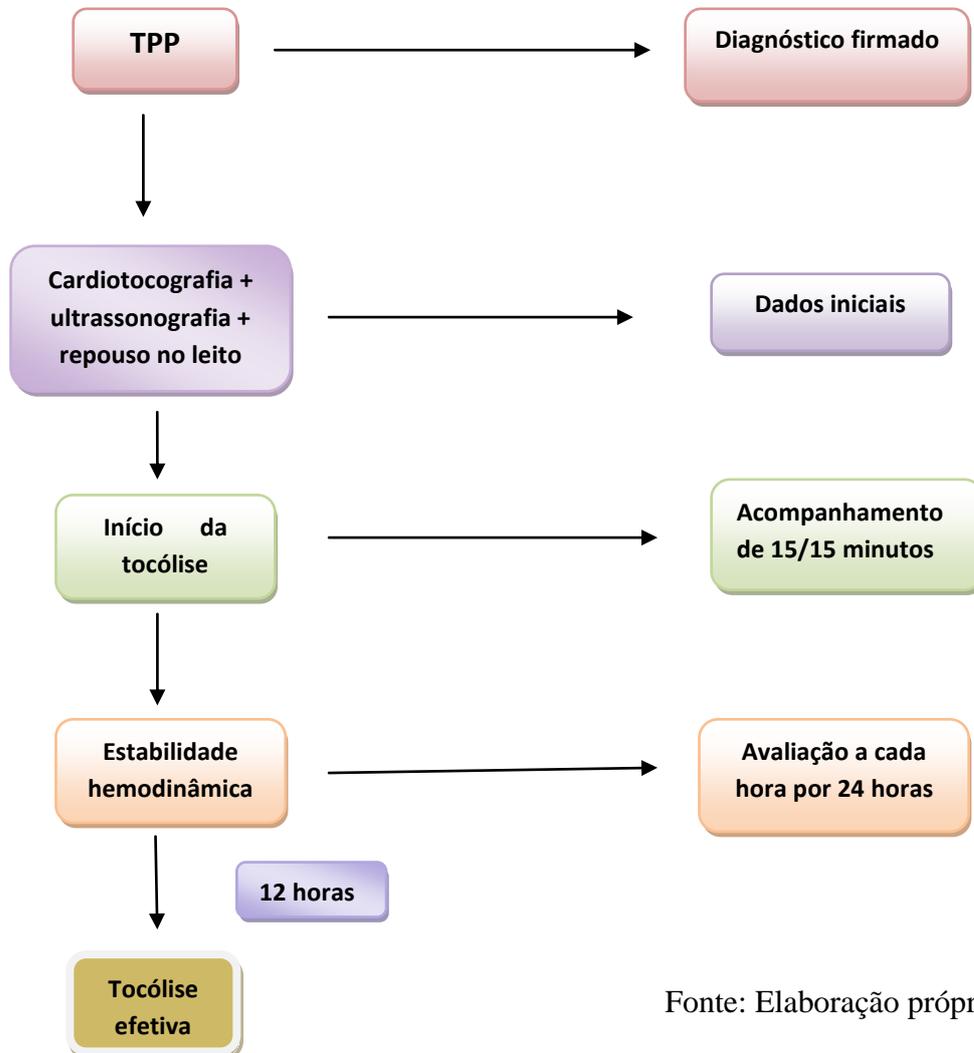
Depois de 12 horas do início do tratamento tocolítico, as pacientes que não obtiveram melhora das contrações, ou que apresentaram aumento da dilatação do colo uterino, eram consideradas para a estatística do estudo como falha terapêutica, suspendendo-se a terapia tocolítica e iniciava-se o preenchimento do partograma e a assistência ao trabalho de parto.

Na eventualidade de se desencadear novamente o TPP nas primeiras 48 horas após a tocólise efetiva com os fármacos estudados, definia-se a recorrência do TPP, então as pacientes eram encaminhadas novamente ao centro obstétrico para outra tentativa de inibição com o fármaco já utilizado, desde que não houvesse contraindicações para a tocólise.

Em relação aos neonatos, os dados foram coletados em formulários específicos (APÊNDICES D e E) e os parâmetros avaliados foram: o peso ao nascer, Apgar, capurro, necessidade de oxigênio, entubação, dias de tratamento em UTI, ocorrência de sepse, icterícia, enterocolite necrotizante, hemorragia intracranioventricular e óbito.

Na determinação de qualquer agravo à saúde materna e fetal, as pacientes eram excluídas de pronto do estudo.

Figura 1. Fluxograma do protocolo clínico



Fonte: Elaboração própria.

4.10 Análise de Dados

Os característicos do grupo estudado foram apresentados por meio de parâmetros descritivos (média aritmética, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos e frequência absoluta e relativa). A diferença entre as terapias empregadas foi avaliada usando tanto a estatística paramétrica como a não paramétrica. Para condução dos testes paramétricos foram avaliados os seguintes aspectos: normalidade dos dados e a homogeneidade das variâncias, por meio de histogramas e do teste de Levene, respectivamente. As variantes quantitativas que atenderam a esses critérios foram tratadas com o teste t de Student para amostras independentes, e para aquelas que não atenderam aos pressupostos adotou-se o teste

U de Mann-Whitney. As variantes qualitativas foram analisadas por meio do teste do χ^2 de Pearson e do teste exato de Fisher, quando pertinentes.

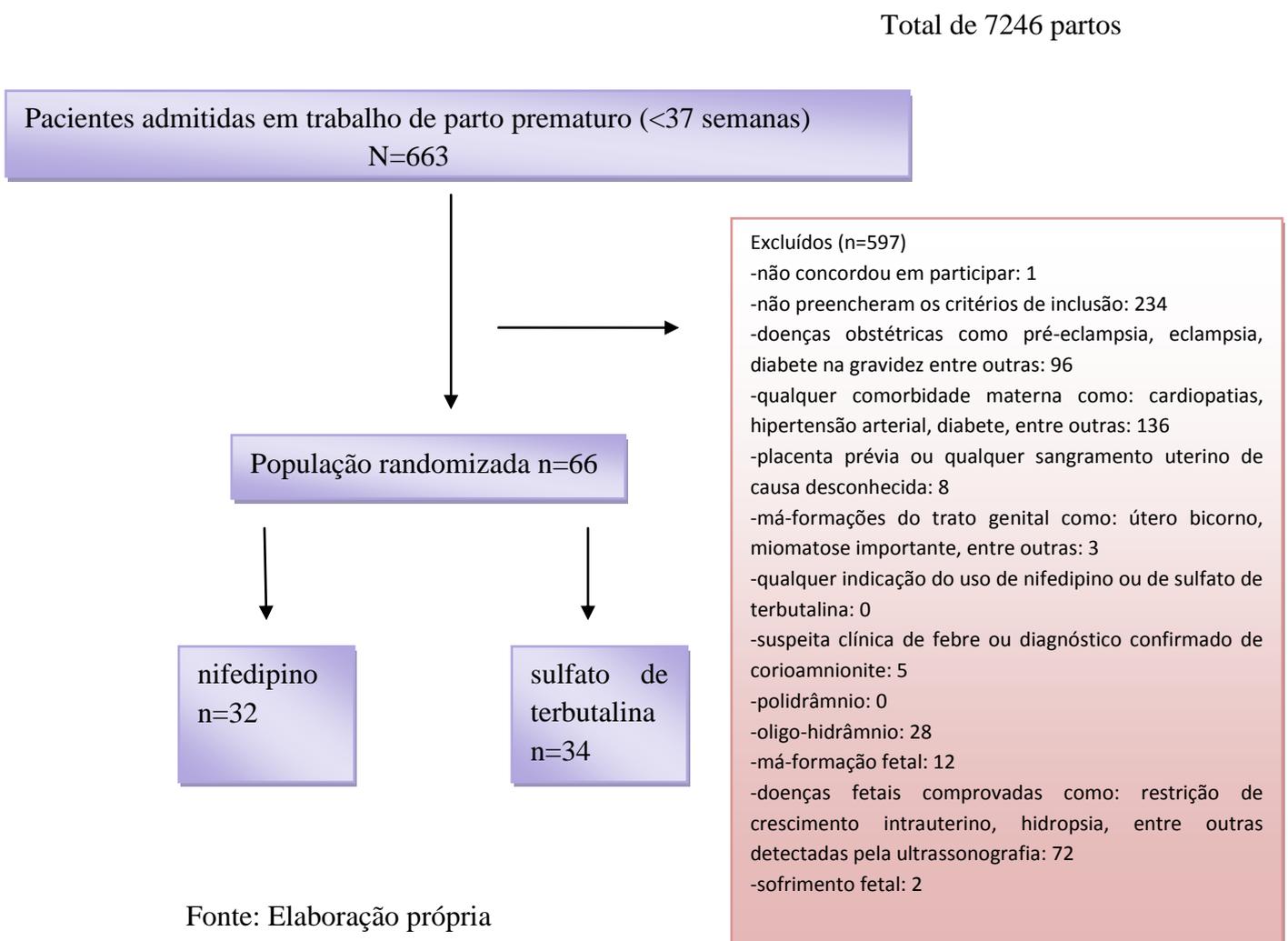
A medida do risco relativo obteve-se por meio da razão de risco (RR) e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%) nos diversos desfechos do uso de terapias tocolíticas, sendo averiguados a efetividade e os efeitos adversos.

O grau de significância adotado em todas as análises foi de 5% ($p \leq 0,05$). Os dados foram analisados com o uso do recurso estatístico SPSS, versão 15.0 para Windows (SPSS Incorporation, EUA).

5 RESULTADOS

Foram identificadas 663 mulheres em trabalho de parto prematuro. No entanto, excluíram-se 597 que não atenderam aos critérios de inclusão. As 66 restantes foram assim distribuídas: 48,5% (n=32) no grupo tratado com nifedipino e 51,5% (n=34) no grupo com sulfato de terbutalina (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma de seleção, alocação e randomização das pacientes.



Quanto aos característicos gerais, nenhuma diferença estatística foi observada entre os grupos tratados ($p > 0,05$). A idade teve variedade entre 18 - 37 anos, com mediana de 24 anos. A maioria das mulheres eram brancas, multíparas, com idade de gravidez entre 31 - 32 semanas e três dias, com dilatação de 3 cm, comprimento do colo de 2 cm, três contrações uterinas em 10 minutos; PAS – 121 mmHg para o grupo do nifedipino, 123 mmHg para o sulfato de terbutalina; PAD – 71 mmHg para o nifedipino e 72,0 mmHg para o sulfato de terbutalina e frequência cardíaca fetal de 144 bpm (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais de mulheres em trabalho de parto prematuro.

Características dos pacientes	Nifedipino (n= 32) N(%)	Terbutalina (n= 34) N (%)	p
Idade (anos)			0,792 [†]
Variância	18,0 - 37,0	18,0 - 36,0	
Média ± dp	24,8 ± 4,5	24,7 ± 4,7	
Mediana	24,0	24,0	
Etnia			0,928 [§]
Branca	23 (72,0)	24 (70,8)	
Negra/Amarela	9 (27,0)	10 (29,2)	
Classificação da gravidez			0,984 [§]
Primigesta	12 (37,4)	14 (41,7)	
2 ou mais gestações	20 (62,6)	20 (58,3)	
Idade da gravidez (semanas)			0,50 [‡]
Variância	26,0 - 33,0	26,0 - 34,0	
Média ± dp	30,8 ± 1,9	31,6 ± 2,2	
Mediana	31,0	32,0	
Idade da gravidez (dias)			0,309 [†]
Variância	1,0 - 6,0	1,0 - 6,0	
Média ± dp	3,3 ± 1,7	2,5 ± 1,9	
Mediana	3,0	3,0	
Dilatação inicial (cm)			0,720 [†]
Variância	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0	
Média ± dp	3,0 ± 0,7	3,0 ± 0,6	
Mediana	3,0	3,0	
Comprimento do colo (cm)			0,692 [†]
Variância	1,0 - 3,0	1,0 - 3,0	
Média ± dp	2,2 ± 0,5	2,1 ± 0,7	
Mediana	2,0	2,0	
Dinâmica uterina (contrações em 10 min)			0,528 [†]
Variância	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0	
Média ± dp	2,8 ± 0,6	2,8 ± 0,5	
Mediana	3,0	3,0	
PAS inicial (mmHg)			0,62 [†]
Variância	100,0 - 130,0	103,0 - 127,0	
Média ± dp	118,8 ± 10,6	123,5 ± 10,3	
Mediana	121,0	123,0	
PAD inicial (mmHg)			0,735 ^{††}
Variância	57,0 - 76,0	60,0 - 80,0	
Média ± dp	71,6 ± 6,5	73,1 ± 7,6	
Mediana	71,0	72,0	
FC materna inicial (bpm)			0,639 [†]
Variância	67,0 - 96,0	76,0 - 94,0	
Média ± dp	86,3 ± 7,7	87,3 ± 7,0	
Mediana	85,0	87,0	
FC fetal inicial (bpm)			0,607 [†]
Variância	124,0 - 160,0	128,0 - 160,0	
Média ± dp	145,5 ± 10,2	144,1 ± 10,8	
Mediana	144,0	144,0	

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

[†] Teste t de Student para amostras independentes com variâncias iguais assumidas;

^{††} Teste t de Student para amostras independentes com variâncias iguais não assumidas;

[‡] Teste U de Mann-Whitney;

[§] Teste χ^2 de Pearson.

Fonte: Elaboração própria

Os parâmetros de efetividade foram semelhantes entre as terapias tocolíticas, não sendo observada diferença estatística em nenhum dos parâmetros avaliados ($p > 0,05$).

Observou-se a inibição eficaz das contrações uterinas no TPP até 12 horas em 90,6% das pacientes que receberam nifedipino e 91,1% das que receberam sulfato de terbutalina. A mediana do prolongamento do parto foi de 19 dias entre as pacientes que utilizaram nifedipino e 14 dias entre as que receberam a terapia com sulfato de terbutalina (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros de efetividade durante o uso de tocolíticos em mulheres em trabalho de parto prematuro.

Parâmetros de efetividade	Nifedipino	Terbutalina	RR (IC95%)	p
	(n= 32)	(n= 34)		
	n (%)	n (%)		
Inibição dentro de 12 horas	29 (90,6)	31 (91,1)	0,99 (0,84 - 1,20)	0,832
Tempo para tocólise				0,911 [†]
Variância	1,0 - 7,0	2,0 - 8,0		
Média+ dp	2,2± 2,1	2,4±2,3		
Mediana	2,0	2,0		
Recorrência em 48 horas	1 (3,1)	2 (5,8)	0,63 (0,30 - 2,23)	0,36 [§]
Parto prematuro (48 horas)	4 (12,5)	6 (17,6)	0,68 (0,25 - 2,80)	0,733 [§]
Parto prematuro (49 horas ou mais)	5 (15,6)	5 (14,7)	1,00 (0,32 - 3,13)	1,000 [§]
Prolongamento do parto (dias)				0,743 [‡]
Variância	0,0 - 73,0	0,0 - 77,0		
Média+dp	19,5 ± 19,1	18,0 ± 16,8		
Mediana	19,0	14,0		
Parto entre 34 e 36 semanas e 6 dias	17 (53,1)	15 (44,1)	0,95 (0,65 - 1,46)	0,969 [§]
Parto depois de 37 semanas	6 (18,7)	4 (11,7)	0,67 (0,26 - 2,70)	0,731 [§]

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

[†] Teste t de Student para amostras independentes com variâncias iguais assumidas;

[‡] Teste U de Mann-Whitney;

[§] Teste χ^2 de Pearson;

^{||} Teste exato de Fisher.

Fonte: Elaboração própria.

Quanto aos eventos adversos, algumas diferenças foram observadas entre as terapias. O número de pacientes que apresentaram eventos adversos durante a terapia tocolítica com nifedipino (22) ou 68,7% foi menor quando comparado ao grupo do sulfato de terbutalina (31) ou 91,1%, $p = 0,001$.

Seis mulheres do grupo do nifedipino apresentou evento adverso único (rubor ou cefaléia), as demais apresentaram mais de um evento adverso. Todas as mulheres do grupo do sulfato de terbutalina apresentaram mais de um evento adverso.

Fármacos sintomáticos (metoclopramida e/ou paracetamol e/ou cloreto de sódio 0,9% em solução de 500 mL) foram administrados em (16) ou 50% das pacientes do grupo do nifedipino e em (24) ou 70,5% do grupo do sulfato de terbutalina ($p=0,078$).

Não houve casos de suspensão da terapia tocolítica por eventos adversos. Todas as pacientes que apresentaram cefaleia foram tratadas com paracetamol via oral e as que apresentaram náuseas e vômitos receberam metoclopramida intramuscular.

Nos dois casos de hipotensão leve (PA= 95x55 mmHg e 97x54 mmHg), a infusão de cloreto de sódio 0,9% 500 mL intravenoso e o decúbito lateral esquerdo foram suficientes para a reversão do quadro. Não houve sinais de sofrimento fetal durante a terapia tocolítica em nenhum dos grupos.

Com relação aos eventos adversos comuns, rubor (RR= 0,07; IC 95%, 0,04 – 2,28; $p = 0,001$) e cefaleia (RR=0,20; IC 95%, 0,12 – 2,10; $p = 0,023$) foram mais frequentes entre as mulheres do grupo do nifedipino. Dois casos de hipotensão leve (6,25%; $p = 0,001$) ocorreram com mulheres do grupo do nifedipino. Já as mulheres que receberam o sulfato de terbutalina apresentaram tremores (76,4%; $p = 0,001$), náuseas (RR=6,67; IC 95%, 0,75 - 6,94; $p = 0,001$) e tonturas (RR=5,00; IC 95%, 0,48 – 8,49; $p = 0,023$), além de maior mediana de eventos adversos (2 vs. 1, $p = 0,001$). Nenhum evento adverso grave foi observado no estudo (Tabela 3).

Tabela 3. Efeitos adversos durante a terapia tocolítica com nifedipino e sulfato de terbutalina em mulheres com parto prematuro.

Eventos adversos	nifedipino	terbutalina	RR (IC95%)	<i>p</i>
	(n= 32)	(n= 34)		
	n (%)	n (%)		
<i>Eventos adversos leves/moderados</i>				
Hipotensão arterial	2 (6,25)	-		0,492
Tremor	-	26 (76,4)	-	0,001
Taquicardia	1 (3,12)	2 (5,8)	2,0 (0,13 - 14,19)	1,000
Edema periférico	-	-	-	
Rubor	14 (43,7)	1 (2,94)	0,07 (0,04 - 2,28)	0,001
Náusea	3 (9,37)	20 (58,8)	6,67 (0,75 - 6,94)	0,001
Vômito	1 (3,12)	5 (14,7)	0,26 (0,07 - 4,47)	0,197
Tontura	2 (6,25)	10 (29,4)	5,00 (0,48 – 8,49)	0,023
Cefaleia	10 (31,2)	2 (5,88)	0,20 (0,12 - 2,10)	0,023
<i>Número de eventos adversos/paciente</i>				0,001[†]
Variância	0,0 - 3,0	0,0 - 4,0		
Média ± dp	1,1 ± 0,9	2,2 ± 0,9		
Mediana	1,0	2,0		

RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

[†]Teste t de Student para amostras independentes com variâncias iguais assumidas;

^{||}Teste exato de Fisher.

Fonte: Elaboração própria.

Nas informações sobre os conceitos prematuros somente havia diferenças entre as terapias quanto ao Apgar em cinco minutos (sulfato de terbutalina: $\bar{x}=7,6$ e $dp\pm 1,4$; nifedipino: $\bar{x}=8,2$ e $dp\pm 0,9$; $p= 0,043$), conforme a Tabela 4.

Tabela 4. Dados do conceito prematuro após uso de fármacos tocolíticos a base de nifedipino e sulfato de terbutalina em mulheres com trabalho de parto prematuro.

Parâmetros de efetividade	nifedipino	terbutalina	<i>p</i>
	(n= 32)	(n= 34)	
	n (%)	n (%)	
Peso ao nascer (gramas)			0,355 [†]
Variância	1390,0 - 3420,0	1706,0 - 3220,0	
Média ± dp	2396,4 ± 514,2	2503,9 ± 407,2	
Mediana	2355,0	2548,0	
Apgar(1 minuto)			0,454 [†]
Variância	4,0 - 9,0	5,0 - 8,0	
Média ± dp	6,7 ± 1,2	6,9 ± 1,0	
Mediana	7,0	7,0	
Apgar (5 minutos)			0,043^{††}
Variância	6,0 - 9,0	5,0 - 10,0	
Média ± dp	8,2 ± 0,9	7,6 ± 1,4	
Mediana	8,0	8,0	
Capurro (semanas)			0,334 [†]
Variância	29,0 - 38,0	31,0 - 38,0	
Média ± dp	34,0 ± 2,6	34,5 ± 1,9	
Mediana	35,0	34,0	
Necessidade de O ₂ neonatal	24 (72,7)	16 (48,5)	0,078 [§]
Entubação	11 (33,3)	4 (12,1)	0,078 [§]
Necessidade de UTI	10 (30,3)	13 (39,4)	0,605 [§]
Dias de UTI			0,774 [‡]
Variância	0,0 - 40,0	0,0 - 63,0	
Média ± dp	7,7 ± 11,7	9,3 ± 15,4	
Mediana	0,0	1,0	
SDRN	10 (32,0)	12 (36,4)	0,628 [§]
Sepse neonatal	1 (3,0)	2 (6,3)	0,613
Hemorragia intracraniana	-	-	
Enterocolite necrotizante	-	-	
Icterícia neonatal	14 (42,4)	9 (28,1)	0,344 [§]
Óbito	-	-	

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; SDRN: Síndrome do desconforto respiratório neonatal.

[†] Teste t de Student para amostras independentes com variâncias iguais assumidas;

^{††} Teste t de Student para amostras independentes com variâncias iguais não assumidas;

[‡] Teste U de Mann-Whitney;

[§] Teste χ^2 de Pearson;

^{||} Teste exato de Fisher.

Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

- **Eficácia tocolítica**

Os resultados deste estudo mostram que não houve diferenças significantes quanto à efetividade entre o nifedipino e o sulfato de terbutalina na inibição das contrações uterinas em até 12 horas da administração dos fármacos, no intervalo médio de tempo entre o início da terapia tocolítica e a tocolise efetiva e na recorrência do TPP nas primeiras 48 horas.

Estes achados não divergem de dados obtidos por três meta-análises (GYETVAI et al., 1999; TSATSARIS et al., 2001; CONDE-AGUDELO; ROMERO; KUSANOVIC, 2011).

Embora na avaliação da inibição do parto prematuro até 48 horas do início da tocolise, os resultados obtidos também mostram igual efetividade entre ambos os agentes; duas meta-análises (KING et al., 2003; KING et al., 2011) e uma sinopse de meta-análise (HAAS, 2011) referem superioridade do nifedipino principalmente nos casos de mulheres com menos de 34 semanas de gravidez. No entanto, Conde-Agudelo, Romero e Kusanovic (2011) não encontraram diferenças na inibição do parto prematuro em 48 horas e em nascimentos antes de 37 semanas, o que apoia os resultados obtidos neste ensaio.

Também não foram encontradas diferenças nos característicos da população feminina deste estudo, criteriosamente selecionada em ambos os grupos desta amostra, em relação a mulheres incluídas nos principais estudos de revisão sistemática e meta-análises realizadas até o momento: média de idade de 24 anos, múltipara e de origem caucasiana.

No exame das meta-análises cujos resultados mostram diferenças em relação à efetividade de sulfato de terbutalina e de nifedipino nos diversos tempos estudados, verifica-se que os autores agregam resultados de ensaios com grande heterogeneidade para as estimativas conjuntas (KING et al., 2003), conferindo assim baixa qualidade de evidência ou recomendação com base em ensaios randomizados de qualidade moderada, que envolveram pequeno número de pacientes (HAAS, 2011). Essa limitação está assinalada por ambas as revisões. Outra explicação para esta diferença é que todas as meta-análises elaboradas, até o momento, agregam resultados de vários agonistas beta adrenérgicos, particularmente ritodrina e isoxsuprina. O sulfato de terbutalina aparece, apenas, em três ensaios clínicos (WEERAKUL; CHITTACHAROEN; SUTHUTVORAVUT, 2002; LAOHAPOJANART et al., 2007; MAWALDI; DUMINY; TAMIM, 2008) como um dos braços dos estudos incluídos das meta-análises supracitadas. Nestes três estudos, a tocolise em todos os tempos estudados (12h, 24h, 48h e sete dias após do tratamento) é semelhante tanto para o grupo tratado com

sulfato de terbutalina quanto para o grupo que recebeu nifedipino, mostrando que parece existir efeito distinto do sulfato de terbutalina na classe de beta adrenérgico. No entanto, Anotayanonth et al. (2011) afirmaram, depois da análise de estudos envolvendo agonistas beta-2 adrenérgicos, que não existem provas suficientes para concluir que um agonista beta-2 adrenérgico seja superior a outro.

Evidentemente, como este estudo não incluiu um grupo placebo, não se pode concluir com certeza que a inibição do parto prematuro tenha sido pela ação específica de qualquer dos fármacos. Na verdade, esse é um problema inerente a qualquer estudo que compare terapias diferentes, porém, neste caso, não parece ético o uso de placebo, uma vez que existem provas convincentes da eficácia do nifedipino para o efeito tocolítico (TSATSARIS et al., 2001; KING et al., 2003).

No entanto, não estamos discordando de que, de modo geral, bloqueadores de canais de cálcio sejam superiores à maioria dos outros agentes tocolíticos (HAAS, 2011), mas destaca-se que os resultados obtidos nesta amostra, bem como o uso ainda do sulfato de terbutalina, assim como de outros agonistas beta-2 adrenérgicos, em países subdesenvolvidos (ANOTAYANONTH et al., 2011), na tocolise aguda, retarda o nascimento por pelo menos 48 horas. A justificção para uso destes agentes, a despeito de eventos adversos, parece estar relacionada à experiência prévia dos clínicos, desconhecimento dos resultados de estudos recentes, receio de uso do nifedipino por causa de eventos cardiovasculares e preços de mercado de ambos os agentes.

Deve-se levar em consideração os riscos de eventos adversos graves com o sulfato de terbutalina, já comunicados em estudos. O mais grave deles é o edema agudo de pulmão, com frequência estimada em 1:350 a 1:400, e que pode resultar em morte materna (TSATSARIS; CARBONNE, 2001). Foram informadas mais de 25 mortes maternas relacionadas com a administração de sulfato de terbutalina para inibir o TPP (TSATSARIS et al., 2001). Por causa do risco de seu uso, a FDA advertiu sobre a inconveniência de seu uso como agente tocolítico (FDA, 2011).

De outro lado, é esperado também que fármacos anti-hipertensivos, caso do nifedipino, produzam hipotensão arterial materna e isso gera preocupações sobre a perfusão placentária, excessiva hipotensão, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca. Fatos que influíram para a retirada do mercado, em muitos países, da apresentação de liberação rápida de nifedipino. Não raro estes efeitos podem acontecer e justamente por isso os bloqueadores dos canais de cálcio podem não ser aprovados para uso em grávidas, e estão classificados na categoria C de risco, uma vez que podem causar ou serem suspeitos de causar efeitos danosos

no feto ou neonato sem causar má-formações, mas estes eventos podem ser reversivos. (KLASCO, s.d). Considerando que a sub-notificação de eventos adversos pode esconder uma escala grande de problemas, os estudos recomendam precaução, particularmente em mulheres com morbidade cardiovascular (ARROWSMITH; KENDRICK; WRAY 2010; HAAS, 2011).

Também não é consenso a dose e a forma farmacêutica a ser utilizada de nifedipino. O nifedipino foi administrado por via oral em série de ensaios clínicos (READ; WELLBY, 1986; BRACCERO et al., 1991; FLOYD, 1995; AL-QATAN et al., 2000; LAOHAPOJANART et al., 2007; TAHERIAN; DEHDAR, 2007; MAWALDI et al., 2008; VAN DE WATER et al., 2008), de modo a permitir absorção mais lenta do que pela via sublingual e assim diminuir a ocorrência de eventos adversos. O protocolo adotado nesta amostra utilizou a via oral, e comprimido convencional de 20 mg. Quando as contrações não cessaram, depois de 30 minutos, repetiu-se o esquema, tomando-se o cuidado de não ultrapassar 40 mg na primeira hora. Vários autores recomendam utilizá-lo desta forma (GLOCK, 1993; PAPATSONIS et al., 1997; HAGHIGHI et al., 1999; GANLA 1999; RAYMAJHI et al., 2003; KASHANIAN et al., 2005; LAOHAPOJANART et al., 2007; TAHERIAN; DEHDAR, 2007; VAN DE WATER et al., 2008). Uma vez alcançada a tocolise, estabeleceu-se a dose de 20 mg por via oral a cada 8 horas por um período de 48 horas. Este esquema terapêutico foi utilizado em dois estudos (BEKKARI et al., 2005; ROSS; EDEN, 2010) com resultados a favor de obtenção de tocolise e da redução de eventos adversos maternos e neonatais.

Ressalte-se que o Ministério da Saúde, em manual sobre gravidez de alto risco, recomenda cápsulas de ação rápida de 10 mg a cada 20 minutos até quatro doses na primeira hora ou 20 mg via oral em dose única, e se necessário 20 mg após de 90–120 minutos se a atividade uterina persistir (BRASIL, 2010). Os hospitais de Sorocaba não utilizavam o nifedipino, apenas o sulfato de terbutalina de uso parenteral. Surpreendentemente, após discussão com as equipes de atendimento e a introdução deste protocolo, a adoção por parte dos clínicos e da administração dos hospitais foi rápida.

- **Efeitos adversos maternos**

Embora não tenha havido suspensão da terapia tocolítica por causa de eventos adversos maternos, algumas diferenças foram observadas entre as duas intervenções. O número de pacientes que apresentaram eventos adversos durante a terapia tocolítica com

nifedipino foi menor que no grupo do sulfato de terbutalina. Com relação aos eventos adversos comuns – rubor facial e cefaleia – foram mais frequentes entre as mulheres do grupo do nifedipino. Já as mulheres que receberam o sulfato de terbutalina apresentaram tremores, náuseas e tonturas, além de maior mediana de eventos adversos.

Alguns estudos apontam para frequência semelhante de cefaleia, que surge em decorrência do efeito vasodilatador do nifedipino (VAN GEIJN; LENGLET; BOLTE, 2005; OEI, 2006; VAN DE WATER et al., 2008). Haas (2011) assinala que nifedipino gera menos eventos adversos totais, o que se encontrou neste estudo. Os eventos informados, nesta amostra, para o sulfato de terbutalina (tremores e náuseas) são compatíveis com aqueles descritos por Tsatsaris et al., (2001) e King et al., (2003). No entanto, estes autores referem também frequência maior de taquicardia, palpitações e dor precordial, o que não se observou neste ensaio.

Não houve descontinuação de uso de ambos os agentes, fato descrito em algumas meta-análises para ambas as intervenções (CONDE-AGUDELO; ROMERO; KUSANOVIC, 2011). A falta de consenso para as doses tanto de nifedipino quanto de sulfato de terbutalina podem explicar estas diferenças. No caso de agentes beta adrenérgicos verifica-se que alguns ensaios utilizaram além de doses mais elevadas (WEERAKUL et al., 2002; LAOHAPOJANART et al., 2007), vias de administração diferentes, como por exemplo, a via subcutânea (MAWALDI; DUMINY; TAMIM, 2008) que emprega dose maior e não há possibilidade de ajuste de dose uma vez empregada.

A dose de sulfato de terbutalina nesta amostra foi ajustada para o intervalo considerado seguro segundo informações de Klasco (s.d.), sendo inferior as doses utilizadas nos ensaios prévios realizados com este agente (WEERAKUL et al., 2002; LAOHAPOJANART et al., 2007). Talvez isso explique a diferença entre os resultados obtidos e aqueles da maioria dos ensaios que utilizaram sulfato de terbutalina, em que os índices de descontinuação do tratamento em decorrência de eventos tiveram variância entre 6% a 38% (CARITIS, 2011).

Embora nenhuma alteração significativa da pressão arterial sistólica e diastólica materna e também da frequência cardíaca materna e fetal tenham sido observadas, dois casos de hipotensão ocorreram com o uso de nifedipino, mas controlados com administração de volume (cloreto de sódio a 0,9%) e decúbito lateral esquerdo da paciente.

- **Efeitos peritaneais e neonatais**

Não houve diferença entre os resultados neonatais clinicamente relevantes (SDRN, enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, icterícia, sepse, necessidade e tempo de permanência em UTI) com ambos os tratamentos. Somente foram observadas diferenças significantes entre as terapias quanto ao Apgar em cinco minutos, com valores maiores para o nifedipino.

Comparado com placebo os agonistas beta-2 adrenérgicos são mais efetivos para reduzir a SDRN em neonatos. Mas as provas são inconclusivas quanto aos desfechos neonatais relacionados à SDRN, proporção de RN transferidos para UTI, infecções, resultados de longo prazo durante a infância (avaliados até dois anos de idade) quando se compara estes agentes aos bloqueadores de canais de cálcio (HAAS, 2011), exceção para a meta-análise de Conde-Agudelo; Romero; Kusanovic, (2011) que afirma ser estes últimos superiores na redução de tais eventos.

Como ambos os agentes se mostraram efetivos no prolongamento do TPP até 48h, isto explica porque não foram encontradas diferenças nos desfechos neonatais, uma vez que houve tempo suficiente para administração de corticosteroide e maturação pulmonar. Além disso, a maioria dos nascimentos ocorreram depois de 34 semanas e parte deles além de 37 semanas, o que significa que o RN teria menos chance de desenvolver SDRN nestas condições.

Embora a circulação uterina e a fetal não tenham sido avaliadas por dopplerfluxometria, os eventos fetais foram clinicamente avaliados pela ausculta de batidas cardíacas fetais em diferentes momentos, não se constatando nenhum caso de bradicardia ou taquicardia fetais. Resultados semelhantes se encontram nos ensaios clínicos incluídos em revisão sistemática (CONDE-AGUDELO; ROMERO; KUSANOVIC, 2011).

O controle de resultados neonatais e seguimento por mais de dois anos é a sugestão dada pelas duas últimas revisões sistemáticas, justamente para identificar eventos tardios de agentes tocolíticos no desenvolvimento neurológico de recém-nascidos. Os sujeitos desta amostra foram acompanhados até o momento de alta, mesmo quando permaneceram longos períodos sob cuidados intensivos.

7 LIMITAÇÕES E PONTOS FORTES DESTE ESTUDO

Este ensaio apresenta algumas limitações que não comprometem os resultados alcançados, mas precisam ser mencionadas. A amostra deste ensaio foi inferior a 100 pacientes em TPP, o que aumenta muito a variedade de resposta e, portanto, o intervalo de confiança. O poder estatístico pode ter sido insuficiente para mostrar eventuais diferenças nos grupos. Considerando os ensaios clínicos que comparam estes agentes, a média de mulheres selecionadas em cada um destes não foi superior a 100, mostrando que existem óbices para inclusão nos protocolos de pacientes que atendam as especificações determinadas (WEERAKUL et al., 2002; LAOHAPOJANART et al., 2007).

Outra limitação é a não ocultação do tratamento. Muitos autores afirmam isso ser importante, mas foi difícil neste estudo estabelecer um método de mascaramento, uma vez que as vias de administração são diferentes e a manipulação de comprimidos do tipo placebo para o nifedipino não é mais feita pelos próprios laboratórios no país. No entanto, a randomização central, ocorrida no momento da intervenção e a ocultação da distribuição da paciente garantem o rigor de método necessário para este estudo, imprimindo qualidade adequada aos resultados obtidos.

De outro lado, o estudo apresenta método consistente, rigorosamente aplicado em cada uma das etapas fato que limitou o aparecimento dos eventos adversos e por isso casos de suspensão do tratamento não ocorreram. Além disso, os desfechos em médio prazo, como, por exemplo, os partos que ocorreram antes de 34 semanas e tempo de prolongamento da gravidez foram avaliados por acompanhamento cuidadoso das pacientes, mesmo após o êxito da tocolise e da alta, pois elas retornaram ao serviço para o parto. Não obstante as recomendações dos estudos de Conde-Agudelo et al. (2011) e de King et al. (2003) sugerirem acompanhamento dos RN até dois anos de idade, este ensaio se limitou ao seguimento até o momento de alta do RN, uma vez que a partir daí foram encaminhados para serviços de atendimento de ambulatório, perdendo-se o contato direto.

Vários trabalhos citaram que a inclusão de pacientes em estudos deveria ter diagnóstico de TPP mais preciso. No protocolo adotado neste estudo as pacientes foram submetidas a exame clínico cuidadoso, e só havia participação na randomização quando houvesse a constatação de contrações uterinas regulares (pelo menos uma a cada 5 minutos) e persistentes, ou seja, pelo menos 4 contrações em 20 minutos ou 8 contrações em 60 minutos, dilatação cervical igual ou superior a 1,0 cm, esvaecimento cervical igual ou superior a 80% e progressão das alterações cervicais (AGOG, 2003; RCOG, 2011). Protocolos mais atuais

recomendam um teste preditivo (determinação de fibronectina fetal nas secreções cérvico-uterinas), nos casos de dúvida, mas esta possibilidade diagnóstica não tinha disponibilidade nas unidades de realização da pesquisa, e assim, para que fosse assegurado o diagnóstico, a paciente permanecia em repouso por duas horas e depois era reavaliada.

8 CONCLUSÃO

Com base na amostra selecionada para este ensaio conclui-se que:

1- Quanto à eficácia tocolítica:

- ▶ não houve diferenças significantes quanto à eficácia entre nifedipino e sulfato de terbutalina na inibição das contrações uterinas em até 12 horas após da administração do medicamento; no intervalo médio de tempo entre o início da terapia tocolítica e a tocolise efetiva; e na recorrência do TPP nas primeiras 24 horas;
- ▶ ambos agentes inibiram de modo semelhante o parto prematuro em 48 horas depois do início da tocolise.

2- Efeitos adversos maternos

- ▶ Não foram encontradas diferenças significantes entre nifedipino e sulfato de terbutalina nos parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência e ritmo cardíaco) e nem nos parâmetros respiratórios (frequência respiratória, ausculta pulmonar);
- ▶ Não houve aparecimento de eventos adversos graves (broncoespasmo, taquiarritmia, edema agudo pulmão, entre outros);
- ▶ O tratamento com sulfato de terbutalina desencadeia mais eventos adversos comuns (2,1) em relação ao nifedipino (1,1);
- ▶ Os eventos adversos mais comuns encontrados com a administração de sulfato de terbutalina foram: tremor, náusea e tontura. O nifedipino provocou mais rubor facial e cefaleia.

3- Efeitos adversos fetais

- ▶ Não foram constatados sinais sugestivos de sofrimento fetal depois de ambas as intervenções.

4- Efeitos adversos neonatais

- ▶ Nos conceptos prematuros somente se verificou diferenças estatísticas entre as terapias quanto ao Apgar em cinco minutos, com valores significantemente superiores de nifedipino sobre sulfato de terbutalina.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Acredita-se que esses resultados sejam encorajadores, no sentido de ampliar as indicações de nifedipino para a terapia tocolítica, uma vez que, para na maioria dos desfechos estudados, o fármaco foi equivalente ao sulfato de terbutalina, mas com menos eventos adversos maternos e neonatais. A forma de administração por via oral de nifedipino, bem como seu baixo custo (não envolve pessoal técnico apto para administração e não requer aplicação parenteral) pode representar opção segura para a sobrevivência neonatal e a redução da mortalidade perinatal.

A prática clínica no uso de nifedipino para TPP somente será alterada quando as agências reguladoras aprovarem o uso para grávidas nesta indicação específica. Além disso, se clínicos, ao realizarem tocólise, entenderem que a hipotensão arterial materna pode acontecer principalmente em mulheres com morbidade cardiovascular, é o ajuste de dose, acrescido de infusão de volume de cloreto de sódio a 0,9%, nas normotensas que apresentarem hipotensão, que corrigirá este evento, e talvez o temor quanto ao uso de nifedipino diminua. Em verificação rápida em hospitais da cidade de São Paulo, bem como em hospitais da região de Sorocaba onde o estudo foi conduzido, não se encontrou lugar que utilize em protocolo o nifedipino como tocolítico de primeira escolha.

Estamos de acordo com as recomendações das revisões sistemáticas mais recentes (Conde-Agudelo et al., (2011); King et al., (2003) - e da sinopse de Clinical Evidence (HAAS, 2011) - quando assinalam que a efetividade do nifedipino é igual ou superior a dos agonistas beta-2 adrenérgicos e causam menores eventos adversos maternos e no neonato; mas também estes mesmos trabalhos recomendam estudos que comparem diferentes apresentações de nifedipino, vias de administração e esquemas terapêuticos. Também se entende que se os resultados destas revisões e deste estudo não forem divulgados, clínicos seguirão utilizando, por força de hábito, o fármaco com o qual tem experiência e não aquele que no momento é considerado o mais adequado (efetivo e seguro).

REFERÊNCIAS

- ACOG, Committee on Practice Bulletins. American College of Obstetricians and Gynecologist. Practice Bulletin, n. 43: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Management of preterm labor. **Obstetrics and Gynecology**, Washington, v. 101, n. 5, parte 1, p. 1039-1047, may 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029784403003958>>. Acesso em: 15 jul. 2010.
- AL-OMARI, W.R. et al. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, v. 128, n. 1-2, p. 129-134, set. - out. 2006.
- AL-QATAN, F.; OMU, A. E.; LABEED, N. A prospective randomized study comparing nifedipine versus ritodrine for the suppression preterm labor. **Medical Principles and Practice**, v. 9, n. 3, p. 164-173, 2000. Disponível em: <<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=54241&Ausgabe=228048&ProduktNr=224259&filename=54241.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2010.
- ALSO-ADVANCED LIFE SUPPORT IN OBSTETRICS. Trabalho de Parto Prematuro e Ruptura Prematura de Membranas. American Academy of Family Physicians. 4 ed. D:1-28, 2001.
- AMORIM, M.M.R. et al. Nitroglicerina transdérmica versus nifedipina oral para inibição do TPP: ensaio clínico randomizado. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Recife, v. 31, n. 11, p. 552-8, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n11/v31n11a05.pdf>>. Acesso em: 5 set. 2011.
- ANDRADE NETO, J. et al. Síndrome do desconforto respiratório agudo. **Mescape Medcenter**. Disponível em: <<http://www.medcenter.com/Medscape/content.aspx?bpid=123&id=21222>>. Acesso em: 26 jul. 2011.
- ANONTAYANONTH, A et al. Betamimetics for inhibiting preterm labor. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: The Cochrane Library, Issue 03, Art. No. CD004352. 2012. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=CD004352&lang=pt>>. Acesso em: 23 abr. 2012.
- ARA, I; BANU, H. A prospective randomised trial of nifedipine versus placebo in preterm labour. **Bangladesh Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 23, n. 2, p. 61-64, 2008. Disponível em: <<http://www.banglajol.info/index.php/BJOG/article/view/4962/3969>>. Acesso em: 10 ago. 2010.
- ARROWSMITH, S.; KENDRICK, A.; WRAY, S. Drugs acting on the pregnant uterus. **Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine**, v. 20, n. 8, p. 241-247, 2010.
- BECK, S. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 88, n. 1, p. 31-38, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/08-062554.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2011.

- BEHRMAN, R.E.; BUTLER, A.S. **Preterm birth: causes, consequences, and prevention**. Washington DC: The National Academies Press, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/pdf/TOC.pdf>>. Acesso em: 3 fev. 2011.
- BEKKARI, Y. et al. Tocolyse par la nifédipine. Utilisation en pratique courante. **Gynécologie Obstétrique & Fertilité**, Caen, v. 33, n. 7-8, p. 483-487, 7 juillet. 2005.
- BERKMAN, N. D. et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. **Am J Obstet Gynecol**, v. 188, n.6, p. 1648-59, 2003. Disponível em <http://ardiet.emmanuel.free.fr/documents/obs/tocolyse_review_ajog2003.pdf>. Acesso em abr. 2012.
- BETTIOL, H.; BARBIERI M.A.; SILVA, A.A. Epidemiologia do nascimento pré-termo: tendências atuais. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 432-437, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n2/v32n2a01.pdf>>. Acesso em: 8. mai. 2011.
- BISHOP, E. H. Pelvic scoring for elective induction. **Obstet Gynecol**, v. 24, p. 266–268. Aug 1964.
- BISHOP, E.H.; WOUTERSZ, T.B. Isoxsuprine, a myometrial relaxant: a preliminary report. **Obstetric and Gynecology**, v. 17, n. 4, p. 442-446, abr. 1961. Disponível em: <http://journals.lww.com/greenjournal/Citation/1961/04000/Isoxsuprine,_a_Myometrial_Relaxant__A_Preliminary.6.aspx>. Acesso em: 9 jan. 2011.
- BITTAR, R. E.; CARVALHO, M. H. B; ZUGAIB, M. Conduas para o TPP. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 9, p. 561-566, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v27n9/27567.pdf>>. Acesso em: mar. 2011.
- BITTAR, R. E.; ZUGAIB, M. Tratamento do TPP. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v.31, n. 8, p. 415-422, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n8/v31n8a08.pdf>>. Acesso em: fev. 2010.
- BITTAR, RE; PEREIRA, P.P; LIAO, A.W. Prematuridade. In: Zugaib M. (Org.). **Obstetrícia**. Barueri: Manole, 2008, p. 645-66.
- BLUMENFELD, Y. J.; LYELL, D. J. Prematurity prevention: the role of acute tocolysis **Curr. Opin. Obstet. Gynecol**, v. 21, n. 2, p.136-141, apr. 2009.
- BRACERO, L. A.; LEIKIN, E.; KIRSHENBAUM, N.; TEJANI N. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. **American Journal of Perinatology**, v. 8, n.6, p. 365-369, nov. 1991.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Resolução - RDC nº 140, de 29 de maio de 2003**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/rdc/140_03rdc.htm>. Acesso em: 20 ago. 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS: **Sistema de informações de nascidos vivos (SINASC)**. Brasília, 2008. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>. Acesso em: 9 ago. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Assistência ao Recém-Nascido**. Brasília, 1994. Disponível:<<http://www.enf.ufmg.br/internatorural/textos/Manuais/manualassistenciaRN.pdf>>. Acesso em:7 fev. 201

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. Manual Técnico.** Brasília, 2006. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pre_natal_puerperio_3ed.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual Técnico de gestação de alto risco**, 5. ed. Brasília, 2010. p. 70-78. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2011.

CARARACH, V. et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: Comparison of their efficacy and secondary effects. **Eur J Gynecol Reprod Biol**, v. 127, n. 2, p. 204-208, aug 2006.

CARBONNE, B. et al. Which tocolytics should be used in 2001? **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, v. 30, n. 1, p. 89-93, 2002.

CECCON, M. E. J. R.; KREBS, V. L. J.; COSTA-VAZ, F. A. Sepsis no período neonatal. **Revista Brasileira de Medicina**, 2008. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=245>. Acesso em: out. 2011

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Department of health and human service center for disease control and prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 45, n. RR7, may 31, 1996. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4507.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2010

CHANDRAHARAN, E.; ARULKUMARAN, S. Acute Tocolysis. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v.17, n. 2, p. 151-156, 2005.

CODEPPS. Áreas Técnicas da Saúde da Mulher e da Criança e COVISA. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura do Município de São Paulo. **Protocolo de tratamento da corioamnionite**. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/mulher/Prot_corio_ammionite_2005.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2012

CONDE-AGUDELO, A.; ROMERO, R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 200, n. 6, p. 595-609, jun. 2009.

CONDE-AGUDELO, A.; ROMERO, R.; KUSANOVIC, J. P. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 204, n. 2, p.134e1-134e20, febr. 2011. Disponível em: <<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0002-9378/PIIS0002937810023185.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2011.

COOK, C.M., ELLWOOD, D.A. The cervix as a prediction of preterm delivery in 'at risk' woman. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 15, n. 2, p. 109-113, febr. 2000. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.2000.00050.x/pdf>>. Acesso em: 15 mai. 2011.

COOMARASSAMY, A. et al. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour; a meta-analysis with an indirect comparison of randomized trials. **BJOG**, v. 12, n. 110, p. 1045-1049, 2003. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2003.03071.x/pdf>> Acesso em: 5 jan. 2011.

CROWLEY, P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: The Cochrane Library, issue. 3, Art. No. CD000065. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=CD000065&lang=pt>>. Acesso em: 20 abr. 2012.

CROWTHER, C. A.; HARDING, J. E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. **The Cochrane collaboration**. 2007. Disponível em: <<http://apps.who.int/rhl/reviews/CD003935.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2010.

CROWTHER, C. A.; HILLER, J.E.; DOYLE, L. W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: The Cochrane Library, issue. 3, 2012. Art. No. CD001060. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=CD001060&lang=pt>>. Acesso em: 2. abr. 2012.

CUNNINGHAM, F.G. et al. **Williams Obstetrics**. 22. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 855-80.

DE FARIAS ARAGÃO, V. M. et al. Risks factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian cities. **Pediatric Research**, v. 57, n.5, p. 674-79, feb. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/pr/journal/v57/n5-1/pdf/pr2005109a.pdf>>. Acesso em: 7 jan. 2011.

DE HEUS, R. et al. Adverse drugs reaction to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 338, n. 744, p. 186-187, 2009. Disponível em: <http://www.bmj.com/highwire/filestream/376225/field_highwire_article_pdf/0.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2011.

DOYLE, L.W. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: The Cochrane Library, issue. 3, 2012. Art. No. CD004661. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=CD004661&lang=pt>>. Acesso em: 15 abr. 2012.

DUCKITT, K.; THORNTON, S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, In: The Cochrane Library, issue. 3, 2012, Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=CD002860&lang=pt>>. Acesso em 12 abr. 2012.

DUCSAY, C.A.; THOMPSON, J.S.; WU, A.T. Effects of calcium blocker tocolysis in rhesus macaques fetal plasma concentration and cardiorespiratory changes. **Am J Obstet Gynecol**, Oregon, v. 157, p. 1482-1486, nov. 1996.

DULEY, L.; BENNETT, B. Tocolysis for women in preterm labour. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. **Greentop guideline**, n.1b, London, p. 2-13, feb. 2011. Disponível em: <<http://oblink.com/content/pdf/GTG1bToco19052011-1.pdf>>. Acesso em: 6 abr, 2011.

FACCHINI, F. P. et al. Acompanhamento da icterícia neonatal em recém-nascidos de termo e prematuros tardios. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 4, p. 313-318, jul. ago.

2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n4/v83n4a05.pdf>>. Acesso em: 7 jul 2011.

FDA. Food and drugs Administration safety. Department of health and human service. Food and Drugs Administration. Safety. **Terbutaline label change: warnings against use for treatment of preterm labor.** feb. 2011. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm243843.htm> >. Acesso em: 23 ago. 2011.

FERGUSON II, JE. et al. A comparison of tocolysis with nifedipine and ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. **Am J Obstet Gynecol**, v.163, p. 105-111, jul. 1990.

FLOYD, R. C. et al. Magnesium sulfate or nifedipine hydrochloride for acute tocolysis of preterm labor: efficacy and side effects. **Journal of Maternal Fetal Investigation**. v. 5, n. 1, p.25-29, 1995.

FONSECA, E. S. B; BITTAR, R. E.; ZUGAIB, M. Prevenção do Nascimento Prematuro: Importância da monitorização das contrações uterinas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 21 n. 9, p. 509-515, Rio de Janeiro, out. 1999. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v21n9/a02.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2011.

FONSECA, E. B. et al. Progesterona e prevenção do TPP: aspectos atuais. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 12, p. 771-777, dez. 2008.

FUCHS, A. R.; STAKERMANN, G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. **Am J Obstet Gynecol**, Oregon, v. 79, p. 172-76, 1960.

GAGNON, A. et al. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Evaluation of Prenatally Diagnosed Structural Congenital Anomalies. SOGC Committee Opinion, n. 234, September 2009 (Replaces No 79, August 1999). **J Obstet Gynaecol Can**, v. 31, n. 9, p. 875-881. Disponível em: <<http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui234CO0909.pdf>>. Acesso em: 21 abr. 2010

GANLA, K. M. et al. A prospective comparison of nifedipine and isoxsuprine for tocolysis. **Bombay Hosp J**, v. 41, p. 259-262, 1999. Disponível em: <http://www.bhj.org/journal/1999_4102_apr99/original_259.htm>. Acesso em: 21 abr. 2012.

GARCÍA -VELASCO, J. A.; GONZÁLEZ GONZÁLEZ, A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 61, n. 3, p. 239-244, jun. 1998.

GAUNEKAR, N. N.; CROWTHER, C. A. Tratamiento de mantenimiento con bloqueantes de los canales de calcio para la prevención del parto prematuro después de una amenaza de trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: **La Biblioteca Cochrane Plus**, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). <http://www.bibliotecacochrane.com/pdf/CD004071.pdf> Acesso em: 26 ago. 2009.

GILES, W.; BISITS, A. The present and future of tocolysis. **Best Practice and Research Clinical Obstetric & Gynaecology**. v. 21, n. 5, p. 857-868, 2007. Disponível em: <<http://www.laboratoriosilesia.com/upfiles/sibi/GI1107944.pdf> >. Acesso em: 23 jul. 2011.

GLOCK, J. L.; MORALES, W.J. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 169, n. 4, p. 960-4, oct. 1993.

GOLDENBERG, R.L. The management of preterm labor. **Obstetrics and Gynecology**, Alabama, v. 100, p.1020-1037, nov. 2002. Disponível em: <<http://www.utilis.net/Morning%20Topics/Obstetrics/Management%20of%20PTL.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2011.

GOLDENBERG, R. L. Epidemiology and causes of preterm birth. **The Lancet**, v.371, n. 9606 p.75-84, jan. 2008. Disponível em: <<http://www.emekmed.com/pictures/files/Epidemiology%20and%20causes%20of%20preterm%20birth.pdf>> Acesso abr 2012.

GUCLU, S. et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. **Ultrasound Obstetrics and Gynecology**, v. 27, n. 4, p. 403-408, apr. 2006.

GUPTA, S. N.; KECHLI, A. M.; KANAMALLA, U. S. Intracranial Hemorrhage in Term Newborns: Management and Outcomes. **Pediatr Neurol**, v. 40, p. 1-12, 2009. Disponível em: <<http://www.sepeap.org/archivos/pdf/10954.pdf>> Acesso em: 10 abr. 2012.

GYETVAI, K.; HANNAH, M.E.; HODNETT, E.D. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. **Obstetric and Gynecology**, Zurich, v.94, n.5, p.869-877, set. 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10546776>>. Acesso em: 27 jan. 2011.

HAAS, D.M. Preterm birth. **Clinical Evidence**. Clinical Evidence 2011;04:1404.

HAGHIGHI, L. Prevention of preterm delivery: nifedipine or magnesium sulfate. **Int. J. Gynaecol Obstet**, v. 66, n. 3, p. 297-298, sep. 1999.

HAMILTON, S. A.; TOWER, C. L. Management of preterm labor. **Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine**, Oxford, v. 20, n. 8, p.235-240, aug. 2010.

HARAKE, B. et al. Nifedipine: effects on fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. **Am. J. Obstet Gynecol**, v.157, p.1003-1008, set. 1989.

HOW, H. Y. et al. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. **Am. J. Obstet Gynecol**, v. 194, n. 4, p. 976-81, apr. 2006.

IAMS, J.D. Preterm Birth. In: S. G. Gabbe, J. R. Niebyl, & J. L. Simpson (Eds.), **Obstetrics**. Normal and problem pregnancies. 4.ed. New York: Churchill Livingstone, 2002, p. 755-826.

JANKY, E. et al. A randomized study of the treatment of threatened premature labor Nifedipine versus ritodrine. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.** Paris, v.19, n. 4, p.478-482, 1990.

JONES, J. S. et al. Is 34 weeks an acceptable goal for a complicated singleton pregnancy? **Managed Care**, Langhorne, PA, v. 11, n. 10, p. 42-7, oct 2002.

KAM, K.Y.; LAMONT, R. F. Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 7, n.9, v.7, p.1153-68, 2008.

KASHANIAN, M.; AKBARIAN, A. R.; SOLTANZADEH, M. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, Iran, v. 91, n. 1, p.10-4, oct 2005.

- KENNETH, O. Heart Rhythm Disorders. **E Medicine Health**. Disponível em: <http://www.emedicinehealth.com/heart_rhythm_disorders/article_em.htm>. Acesso em: 17 ago. 2011.
- KING, J.F. et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: The Cochrane Library, issue. 3, 2012. Art. No. CD001992 Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=CD001992&lang=pt>>. Acesso em 8 abr. 2012.
- KING, J. F. et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: The Cochrane Library, issue. 3, 2012. Art. No. CD002255. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=CD002255&lang=pt>>. Acesso em: 12 abr. 2012.
- KING, J. F. et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor: a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. **The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Melbourne, v. 43, n. 3, p. 192-198, jun. 2003.
- KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em 25 out. 2011.
- KNOBEL, E.; KNOBEL, M.; SOUZA, J.M.A. *Conduas em Terapia Intensiva Cardiológica*. São Paulo: Atheneu, 2008. 899 p.
- KOKS, C.A.M. et al. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. v. 77, n. 2, p.171-176, apr. 1998.
- KUPFERMINC, M. et al., Nifedipine versus ritodrine for supression of preterm labor. **BJOG**, v. 100, n. 12, p. 1090-1094, dec. 1993.
- LAOHAPOJANART, N. et al.. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor. **Journal of the Medical Association of Thailand**, Tailândia, v. 90, n. 11, p. 2461-2469, nov. 2007.
- LAWN, J.E. et al. 4 Million neonatal deaths: When? Where? Why? **The Lancet**, v. 365, n. 9462, p. 891-900, 5 mar. 2005. Disponível em: <http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/pdfs/lancet_neonatal_survival_paper1.pdf>. Acesso em: 1 abr. 2012.
- LEITICH, H. Controverses in diagnoses of preterm labour. **BJOG**, v. 112, suppl 1, p. 63-65, mar. 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2005.00587.x/pdf>>. Acesso em: 1 abr. 2012.
- LING, F.; LIANFANG, W.; XINGHUA, H. Randomised controlled study on a calcium ion antagonist for the treatment of premature labour. **China J. Pract. Obstet. Gynaecol**. v. 19, p. 87-89, 2003.
- LOTH, E. A.; VITTI, C. R.; NUNES, J.I.S. A diferença das notas do teste Apgar entre crianças nascidas de parto normal e parto cesariana. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, v. 5, n. 3, set-dez. 2001. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/saude/article/view/1131/993>>. Acesso em 2 abr. 2010.

- LYELL, D. J. et al. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. **Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 110, n. 1, p. 61-67, jul. 2007. Disponível em: <http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2007/07000/Magnesium_Sulfate_Tocolysis__Time_to_Quit.12.aspx>. Acesso em: 25 jan. 2010.
- MAGEE, L. et al. The magnesium sulphate for fetal neuroprotection consensus committee. **SOGC Clinical practice guidelines**, Vancouver, v. 258, p. 516-29, maio, 2011. Disponível em: <<http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui258CPG1106E.pdf>>. Acesso em: 21 mai. 2011.
- MARIK, P. E. Hypertensive disorders of pregnancy. **Postgraduate medicine**, v. 121, n.2, p. 69-76, mar 2009.
- MARTINS, M.G. et al. Infecções e prematuridade. **Femina**, v. 28, n. 7, p. 377-379, 2000.
- MAWALDI, L.; DUMINY, P.; TAMIM, H. Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, Ireland, v.100, n. 1, p. 65-68, jan. 2008.
- McPHEETERS, M. L. et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. **Am J. Obst Gynecol**, Ireland, v.192, n.4, p.1325-1329, abr. 2005.
- MEYER, W.R.; RANDALL, H.W.; GRAVES, W.L. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. **The Journal of Reproductive Medicine**, Chicago, v. 35, n. 6, p. 649-653, jun, 1990.
- MOISÉS, E. C. D. et al. Arritmias cardíacas fetais: diagnóstico e tratamento não invasivo. **Femina**, v. 34, n. 5, p. 357-363, maio 2006.
- MOTAZEDIAN, S. et al. Terbutaline versus salbutamol for suppression of preterm labor: a randomized clinical trial. **Annals of Saudi Medicine**, Shiraz, Iran, v. 30, n. 5, p. 370-375, 2010.
- MOZURKEWICH, E.L. et al. Predicting preterm birth: a cost effectiveness analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. Irlanda, v. 182, n. 6, p. 1589-1598, jun. 2000.
- NASSAR, A.H.; USTA I.M. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. **Obst Gynecol**. v. 110, n. 1, p. 61-67, jul. 2007.
- NBPWG. National Blood Pressure Education Program Working Group. Report On High Blood Pressure in Pregnancy. **Am J. Obst Gynecol**, Ireland v. 183, n.1, p. S1-S22, jul. 2000.
- NEU, J; WALKER, W.A. Necrotizing enterocolitis. **N Engl J Med**. Massachusetts, v. 364, n. 3, p. 255-264, 20 jan 2011.
- NGOC, N.T.N. et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: date from 7993 pregnancies in six development countries. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v.84, n. 9, p. 699- 705, sep. 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/84/9/05-027300.pdf> > Acesso em: 1 set. 2011.
- NOMURA, R.M.Y; MIYADAHIRA, S.; ZUGAIB, M. Antenatal fetal surveillance. **Rev. Brasileira de Ginecol e Obstet.**, v. 31, n. 10, p. 513-526, Rio de Janeiro, oct 2009. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v31n10/08.pdf>>. Acesso em: 1 jun. 2011.
- OEI, S. G. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and**

- Reproductive Biology**, Ireland, v. 126, n. 2, p. 137-145, jun. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567033>>. Acesso em: 9 maio 2011.
- OLSON, E. M. et al. Emerging tocolytics: challenges and designing and testing drugs to delay preterm delivery and prolong pregnancy. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, Londres, v. 3, n. 4, p. 695-707, 2008.
- OPPENHEIMER, L. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis and management of placenta previa. **Journal of obstetrics and gynecology Canada**, Canadá, v. 29, n. 3, p. 261-273, mar. 2007. Disponível em: <<http://www.sogc.org/guidelines/documents/189e-cpg-march2007.pdf>>. Acesso em: fev 2011.
- PAPATSONIS, D. N. et al. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 82, Issue 1, p. 5-10, jul. 2003.
- PAPATSONIS, D. N. et al. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. **Obstet Gynecol**, v. 90, n. 2, p. 230-234, ago. 1997. Disponível em: <<http://dare.uva.nl/document/32223>>. Acesso em: 31 jul. 2011.
- PARK, J.S.; PARK, C.W.; LOCKWOOD, C.J.; NORWITZ, E.R. Role of cytokines in preterm labor and birth. **Minerva Ginecol**, Torino, Itália, v. 57, n. 4, p. 349-66, aug. 2005.
- PEP. Perinatal Education Program-International Association for Maternal and Neonatal Health. Preterm labour and preterm rupture of the membranes. **Maternal Care Manual**, Africa do Sul, p. 1-16, 2006. Disponível em: <http://www.gfmer.ch/PEP/MCM_Home.htm>. Acesso em: 27 jan. 2011.
- PIRCON, R.A et al. Controlled trial of hydration and bed rest versus bed rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. **Am. J. Obstet Gynecol**, Ireland, v.161, n.3, p.775-779, set. 1989.
- PROUDFOOT, A. G.; et al. Human models of acute lung injury. **Dis. Model. Mech.** v. 4, n. 2, p. 145-153, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3046086/>>. Acesso em: 9 set. 2011.
- RAYMAJHI, R; PRATAP, K. A comparative study between nifedipine and isoxsuprine in the suppression of preterm labour. **Kathmandu University Medical Journal, Kathmanu, Nepal**, v.1, n. 2, p. 85-90, apr-jun. 2003. Disponível em: <<http://imsear.hellis.org/bitstream/123456789/46341/2/kumj2003v1n2p.85.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2011.
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Tocolysis for Women in Preterm Labour. **Green top guidelines**, n. 1b, fev. 2011. Disponível em <<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25674>>. Acesso em: 12 set. 2011.
- READ, M. D.; WELLBY, D. E. The use of calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Londons, v. 93, n. 9, p. 933-937, sep. 1986.
- ROSS, M. G.; EDEN, R. D. **Preterm labor**, Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/260998>>. Acesso em: 10 dez. 2010.
- SAIGAL, S.; DOYLE, L.W. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. **Lancet**, Londres, v. 371, n. 9608, p. 261-9, jan. 2008. Disponível em: <<http://luci.ics.uci.edu/websiteContent/weAreLuci/biographies/faculty/djp3/LocalCopy/sdarticl e1.pdf>>. Acesso em: 9 fev. 2011.

- SANBORN, B.M. Hormones and calcium: mechanisms controlling uterine smooth muscle contractile activity. **Experimental Physiology**, Cambridge, Reino Unido, v. 86, n. 2, p. 223-37, fev. 2001. Disponível em: <<http://ep.physoc.org/content/86/2/223.full.pdf+html>>. Acesso em: 15 mai. 2010.
- SAYIN, N. C. et al. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. **Journal of Perinatal Medicine**, Turquia, v. 32, n. 3, p. 220-224, 2004.
- SIMHAN, H.N.; CARITIS, S.N. Prevention of preterm delivery. **New England J. Med**, v. 357, n. 5, p. 477-87, aug. 2007.
- SBE. Sociedade Brasileira de Endocrinologia. Diabetes mellitus gestacional. **Projeto Diretrizes**, v.5. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, jun. 2006. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/14-Diabet.pdf>. Acesso em: 8 abr. 2011.
- SOUZA, A.S.R. et al. Efeitos hemodinâmicos da nifedipina na inibição do TPP. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 8, p. 491-496, ago. 2008.
- TAHERIAN, A. A; DEHDAR, P. Comparison of efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in treatment of preterm labor. **Journal of Research in Medical Sciences**. v. 12, n. 3, p. 136–142, may – june 2007. Disponível em: <<http://journals.mui.ac.ir/jrms/article/viewFile/498/358>> Acesso em: 5 fev. 2011.
- TAN, T.C. et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. **Singapore Medical Journal**, Singapura, v. 47, n. 5, p. 361-366, 2006. Disponível em: <<http://www.sma.org.sg/smj/4705/4705ra1.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2011.
- TISSIÈRES, P. et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- γ . **PLoS One**, v. 7, n. 3, e32863, 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0032863>> Acesso em abr 2012.
- TSATSARIS, V. et al. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, EUA, v. 97, n. 5, p. 840-847, may. 2001.
- TSATSARIS, V.; CARBONNE, B. Tocolysis with calcium-channel-blockers. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, France, v. 30, n. 3, p. 246-51, 2001.
- TUCKER, J.; McGUIRE, W. Epidemiology of preterm birth. **BMJ**. v. 329, n. 7467, p.675-678, sep 2004.
- TUFFNELL D. J. et al. **The management of severe pre-eclampsia/eclampsia**. Guideline n. 10(A). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Londres, mar. 2006. Disponível em: <<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=9397>>. Acesso em: 12 ago. 2011.
- ULMSLEN, U.; ANDERSON, K.E.; WINGERUP, L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. **Archive of Gynecology**, Munique, Alemanha, v. 229, n. 1, p. 1-5, 1980.
- VAN DE WATER, M. et al. Tocolytics effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 87, n. 3, p. 340-345, 2008.
- VAN GEIJN, HP.; LENGLET, J. E.; BOLTE, A. C. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. **BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, Amsterdam, v. 112, Suppl n. 1, p. 79-83, march. 2005. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2005.00591.x/pdf>>. Acesso em: 20 out. 2011.

WEERAKUL, W.; CHITTACHAROEN, A.; SUTHUTVORAVUT, S. Nifedipine versus terbutaline in management of preterm labor. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, Irlanda, v. 76, n. 3, p. 311-313, mar. 2002.

Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. **BJOG**, v. 108, n. 2, p. 133-142, feb 2001.

ZIGANSHINA, L. Review of efficacy and safety of nifedipine as tocolytic in late pregnancy, 2005. Disponível em:

<http://archives.who.int/eml/expcom/expcom14/nifedipine/nifedipine_tocolytic_Lilia_12jan2005.pdf> Acesso em: 30 out. 2011.

ZUGAIB, M. **Obstetrícia**. São Paulo, Editora Manole, 2008, 323 p.

APÊNDICE A - PROTOCOLO CLÍNICO – ESQUEMA TERAPÊUTICO – SULFATO DE TERBUTALINA

SULFATO DE TERBUTALINA: diluir 5 ampolas em 500ml de soro glicosado 5% e iniciar com 30ml/hora (2,5 mcg/min) e ir aumentando 10 gotas (2.5 mcg/min) a cada 20 min até o desaparecimento das contrações. A terapia deve ser suspensa ou a velocidade de infusão diminuída em qualquer dessas circunstâncias: frequência cardíaca materna maior que 120 batimentos por minuto, hipotensão arterial (pressão diastólica menor que 60mmhg), taquipnéia ou dispnéia (+19 inspirações por minuto), náuseas e vômitos, cefaléia, sinais de congestão pulmonar (estertoração), taquicardia fetal (acima de 160 bm), sofrimento fetal agudo e qualquer outra situação que contra indique a continuação da tocolise. Do contrário, ao atingir a tocolise, manter o volume de infusão por 24h e depois diminuir a cada 20 min 10 ml da infusão, até a suspensão total do medicamento.

Após o início da tocolise, todos os parâmetros citados (maternos e fetais) devem ser monitorizados a cada 15 minutos, até a estabilidade hemodinâmica. A partir daí, cada participante deve ser avaliada em intervalos horários durante as primeiras 24h e a seguir a cada 6h, durante 48h de observação.

A monitorização da dinâmica uterina deve ser realizada com a paciente em decúbito lateral esquerdo, a cada hora, até a inibição do parto e depois a cada 6 horas, durante as 48 horas de observação. Em se constando falha de inibição, iniciar o preenchimento do partograma.

Após 12 horas do início do tratamento tocolítico, as pacientes que não obtiverem melhora das contrações, ou apresentarem evolução da dilatação do colo uterino deve-se suspender a terapia tocolítica.

Se após a tocolise efetiva, constatar-se recorrência do TPP (nas primeiras 24 horas), era instituída a terapia com sulfato de terbutalina (rotina do serviço), independente dos grupos.

Na determinação de qualquer agravo à saúde materno e fetal, as pacientes devem ser excluídas imediatamente do estudo.

APÊNDICE B - PROTOCOLO CLÍNICO – ESQUEMA TERAPÉUTICO - NIFEDIPINO

NIFEDIPINO: administrar por via oral na dose de 20mg, podendo ser repetida se necessário após 30 e 60 minutos. (não ultrapassando 40 mg na primeira hora). Uma vez estabelecida a tocolise, administrar 20mg de 8/8h por pelo menos 48h. A terapia deve ser suspensa em qualquer situação acima citada para a terbutalina.

Após o início da tocolise, todos os parâmetros citados (maternos e fetais) devem ser monitorizados a cada 15 minutos, até a estabilidade hemodinâmica. A partir daí, cada participante deve ser avaliada em intervalos horários durante as primeiras 24h e a seguir a cada 6h, durante 48h de observação.

A monitorização da dinâmica uterina deve ser realizada com a paciente em decúbito lateral esquerdo, a cada hora, até a inibição do parto e depois a cada 6 horas, durante as 48 horas de observação. Em se constando falha de inibição, iniciar o preenchimento do partograma.

Após 12 horas do início do tratamento tocolítico, as pacientes que não obtiverem melhora das contrações, ou apresentarem evolução da dilatação do colo uterino deve-se suspender a terapia tocolítica.

Se após a tocolise efetiva, constatar-se recorrência do TPP (nas primeiras 24 horas), instituir a terapia com sulfato de terbutalina (rotina do serviço), independente dos grupos.

Na determinação de qualquer agravo à saúde materno e fetal, as pacientes devem ser excluídas imediatamente do estudo.

APÊNDICE C - FICHA CLÍNICA OBSTÉTRICA MATERNA

RANDOMIZAÇÃO Nº **REGISTRO:**
GRUPO: 1) TERBUTALINA 2) NIFEDIPINO
DATA DA ADMISSÃO:
NOME:
ENDEREÇO:
FONE:
RECADO:
SEÇÃO 1 – CARACTERÍSTICAS DA MULHER
IDADE:
RAÇA:
ESCOLARIDADE:
ESTADO CIVÍL:
DUM= ___/___/___ **DPP=** ___/___/___
IDADE GESTACIONAL ___ **DUM**
IDADE GESTACIONAL ___ **USG**
 ___ **GESTA** ___ **PARA** ___ **ABORTO** **TIPOS DE PARTO:**
PREMATURO ANTERIOR?
PESO DOS RN ANTERIORES:
EXAME FÍSICO:
PRESSÃO ARTERIAL:
PULSO:
TEMPERATURA AXILAR:
EXAME OBSTÉTRICO INICIAL:
AU: ___ **cm** **DU:** ___ **B.C.F.** ___
TOQUE VAGINAL:
ÍNDICE DE BISHOP:

Tabela 1 - Índice de Bishop

PONTUAÇÃO	0	1	2	3
Dilatação cervical	0	1-2cm	3-4cm	> ou =5cm
Comprimento do colo	3	2	1	
Posição do colo	Posterior	Intermediário	Anterior	-
Consistência do colo	Firme	Intermediário	Amolecido	-
Altura da apresentação	-3	-2	-1 e 0	+1 +2

PADRÃO DE CARDIOTOCOGRAFIA:
ULTRASSONOGRRAFIA:

APÊNDICE F – FICHA DE SUMARIZAÇÃO DOS DADOS

TOCÓLISE ESTABELECIDADA DEPOIS DE _____ HORAS APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO.

SUSPENSÃO DA TERAPÊUTICA DEPOIS DE _____ HORAS. APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO.

MOTIVO DA SUSPENSÃO DA TERAPIA TOCOLÍTICA:

DIA E HORA DO PARTO:

TIPO DE PARTO

INTERCORRÊNCIAS DURANTE O PARTO:

CONDIÇÕES DE NASCIMENTO:

APGAR 1º E 5º MINUTO 1º MIN.....5ºMIN.....

FREQUENCIA CARDÍACA AO NASCER:

PESO AO NASCER:

CAPURRO SOMÁTICO:

NECESSIDADE DE OXIGENIO AO NASCER?

NECESSIDADE DE ENTUBAÇÃO OROTRAQUEAL AO NASCER?

NECESSIDADE DE VENTILAÇÃO MECÂNICA AO NASCER?

NECESSIDADE DE RESSUCITAÇÃO CARDIO PULMONAR?

NECESSIDADE DE UTI?

ANEXO A – PROTOCOLO CEP



Universidade de Sorocaba

Sorocaba, 04 de outubro de 2010.

Protocolo CEP Nº: 020/10

Projeto de Pesquisa: “NIFEDIPINO E TERBUTALINA: ESTUDO COMPARATIVO DA EFICÁCIA TOCOLÍTICA E RISCOS DE EFEITOS MATERNOS E NEONATAIS, Acrônimo: NITOC”

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Luciane Crus Lopes

Pesquisadores Participantes: Tânia Regina Padovani

Elton Luis Faggioni Trani

Victor Simezo

Parecer Consubstanciado CEP – Uniso

- Aprovado**
- Aprovado com Recomendação**
- Reprovado**

O projeto de pesquisa intitulado “**NIFEDIPINO e TERBUTALINA: Estudo Comparativo da Eficácia Tocolítica e Riscos de Efeitos Maternos e Neonatais**” trata-se de um projeto de Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas, que será desenvolvido no Hospital Santa Lucinda – Sorocaba – SP e que de acordo com a Folha de Rosto do CONEP pertence ao Grupo 2 – CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – FARMACOLOGIA. Ressalta-se que o projeto não será encaminhado a agência de fomento, sob responsabilidade da Prof^a. Dr^a. Luciane Cruz Lopes, vinculado à Universidade de Sorocaba e, portanto, submetido ao CEP – Uniso encontra-se **aprovado** de acordo com as exigências constantes na Resolução.



Universidade de Sorocaba

Este projeto justifica-se por avaliar riscos e benefícios do uso do nifedipino e da terbutalina em pacientes submetidas à tocólise aguda. Caracterizar por meio de ensaio clínico, os dados relativos à eficácia e a segurança materno fetal quando utilizado Nifedipino e Terbutalina, como agente para tocólise aguda, em pacientes híginas em trabalho de parto prematuro, estabelecendo através dos dados de ambos agentes, uma comparação quanto a eficácia e segurança na condição clínica mencionada.

Os autores propõem realizar o trabalho de ensaio no Hospital Santa Lucinda da cidade de Sorocaba, num período superior a 6 meses, sendo que o projeto terá duração de 24 meses após aprovação do CEP, junto a documentação consta carta de autorização deste ensaio no Hospital. A equipe responsável composta pela professora doutora Luciane Cruz Lopes, membro do programa de mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba – Uniso, pesquisadora colaboradora, Tânia Regina Padovani, CRM: 69842, médica plantonista do setor de Obstetria do Hospital Santa Lucinda e Médicos colaboradores: Elton Luis Faggioni Trani, CRM: 76751, coordenador e plantonista do Serviço de Obstetria deste Hospital e Victor Simezo, CRM: 125172, plantonista do mesmo serviço.

A amostragem serão todas as mulheres híginas em trabalho de parto prematuro, com autonomia plena, que derem entrada nesse serviço durante a execução deste projeto. A expectativa é que sejam avaliadas aproximadamente 50 parturientes, ressaltando-se alguns critérios de inclusão: gestantes híginas e sem contra indicação para tocólise; gestantes entre 26 e 33 6-7 semanas; gestação única com feto vivo; com membranas integras; em trabalho de parto; cardiotocografia com padrão tranqüilizador em gestantes com mais de 28 semanas; idade entre 18 e 35 anos. A pesquisadora colaboradora será responsável pelo treinamento dos médicos colaboradores em relação a pesquisa, seleção das pacientes, acompanhamento dos neonatos, preenchimento de formulários de coleta e processamento dos dados. Os resultados esperados serão referentes a maior segurança e efetividade do bloqueador de canal de cálcio sobre os beta-agonistas (nifedipino e terbutalina).

Todas as gestantes envolvidas nesta pesquisa terão acesso ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme consta em documento anexo dos pesquisadores.



Universidade de Sorocaba

Trata-se de um projeto de Dissertação de Mestrado, sendo os envolvidos nesta pesquisa responsáveis pelo orçamento apresentado.

Os pesquisadores envolvidos no projeto estão devidamente identificados, e com todos os documentos solicitados pela CEP, sendo estes os responsáveis pela coleta dos dados e do material a ser analisado.

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso) considera o projeto pendente. **Projeto aprovado.**

Profª. Drª. Ana Laura Schliemann
Coordenadora do CEP-Uniso

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DO HOSPITAL SANTA LUCINDA

Ilma. Sra.
 Prof. Dra. Cibele Isaac Saad Rodrigues
 Coordenadora Acadêmica do Hospital Santa Lucinda

Prezada,

Encaminho para apreciação de V.Sas., o projeto do Trabalho de Tese de Mestrado, intitulado "Nifedipino e Terbutalina: Estudo Comparativo da Eficácia Tocolítica e Riscos de Efeitos Maternos e Neonatais" da aluna de pós graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba Tânia Regina Padovani, sob minha orientação.

Para a realização da presente pesquisa foram escolhidos o centro Obstétrico e a Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Santa Lucinda, cenário de prática que originou o interesse para o desenvolvimento do referido tema. A proposta está expressa no Projeto, assim como as demais exigências para a sua efetivação.

Assumimos o compromisso de mencionar o local de desenvolvimento do projeto, dando crédito ao Hospital Santa Lucinda, caso ele seja apresentado em eventos científicos ou venha a ser publicado. Do mesmo modo, nos comprometemos a encaminhar cópia destes comprovantes ao Hospital Santa Lucinda para que possam ser computados enquanto indicadores de qualidade.

Contando com a atenção e aprovação de V.Sas., agradeço antecipadamente.

*Encaminhar aos
 setores envolvidos p/ ciência e manifestação (enfermagem e coordenação médica).*

No caso do CO, Dr. Altom não poderá manifestar-se pelo possível conflito de interesse.

Prof. Dra. Cibele Isaac Saad Rodrigues
 Coordenadora Acadêmica
 FUNDASP - HSL

23/08/2010.

Atenciosamente

Prof. Dra. Luciane Cruz Lopes

Departamento de Ciências Farmacêuticas- Uniso

De acordo
 DR. JOSÉ LUCIANO PEREIRA
 Nematologia - CRM: 18.390

De acordo

De acordo
 MARIO AUGUSTO LOPES
 Enfermeiro
 COREN 52677

De acordo
 CRUCIENE M. E. PATTON SOUZA
 Enfermeira
 COREN/SP 45050

DR. MILTON CASSILLO
 CRM: 65.774
 23/08/10

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO DO HOSPITAL UNIMED

DIR.EX. 004/12
11 de janeiro de 2012.

À
Dra. Tânia Regina Padovani

Prezada Dra. Tânia:

Recebemos sua solicitação, datada de 10.01.2012, para realizar pesquisa sobre Terapia Tocolítica em nosso hospital, que objetiva mudança de protocolo na inibição do trabalho de parto prematuro, salientando os riscos de efeitos adversos graves do uso do sulfato de terbutalina para essa finalidade.

Esta Diretoria está de acordo, desde que atendidos os requisitos da Resolução N° 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde. Nesta define-se pesquisa envolvendo seres humanos: *aquela que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.*

Salientamos que toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa, conforme artigo VII da citada Resolução.

Para operacionalizar a pesquisa, após autorização do C.E.P., se for o caso, favor contatar o Diretor Clínico do Hospital Unimed.

Atenciosamente,

P/ DIRETORIA EXECUTIVA


Dr. Carlos Alberto Caniello
Diretor de Assuntos Médicos
VCF.

ANEXO D - AUTORIZAÇÃO DO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA


SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA

COEP - CHS
 CADASTRO
 001/2012
 2007

CADASTRO GERAL DE PESQUISAS E CURSOS-COEP/CHS

1-Pesquisa 2-Curso 3-Pesquisa em Andamento

1- PROPONENTE			
Nome: <u>Tania Regina Padovan</u>			
RG: <u>15500048</u>		CPE: <u>32197098037</u> TEL: <u>9790 7309</u>	
Qualificação Profissional: <u>medica</u>			
Qualificação Acadêmica: <u>medicada</u>			
Endereço: <u>R da Pinha 3467 apto 72</u>			
Bairro: <u>Centro</u>		Cidade: <u>Sorocaba</u>	
1a- Área de Aplicação			
<input checked="" type="radio"/> 1-C Médicas 2-C Enfermagem 3-C Biológicas 4-C Saúde 5-C Afins Especificar: <u>obstétrica</u>			
1b- Título do Projeto/Curso: <u>Independência Técnica: estudo comparativo de técnicas técnicas - remover apêndices mesenterios e mesocolon</u>			
1c- Linha de Pesquisa da Universidade: <u>un nacional de medicinas</u>			
1d- Instituição Proponente: <u>UNISO - Universidade de Sorocaba</u>			
2- ORIENTADOR RESPONSÁVEL			
Nome: <u>Luciano Cruz Lopes</u>			
Qualificação: <u>Professora Universitária</u>			
Endereço: <u>R Gomes Carneiro 570 apt 143</u>			
Bairro: <u>Centro</u>		Cidade: <u>Ribeirão Preto</u>	
3- DATA (início): <u>10/1/2012</u>		4- HORÁRIO (início):	
5- DURAÇÃO:			
Dias:		Total de Horas:	
Semanas:		Meses: <u>6</u>	
6- RECURSOS UTILIZÁVEIS:			
6a- Local onde será realizado (CHS): <u>Centro obstétrico</u>			
6b- Material do CHS que será utilizado (especificar previsão de recursos/montante):			
1- Consumo 2- Medicamentos 3- Exames/Laboratório 4- Materiais 5- Transportes 6- Outros			
Especificar: <u>-</u>			
6c- Subvencões e Grants já vinculadas/ Patrocínios: <u>-</u>			
6d- Previsão de Despesas/ Custos: <u>-</u>			
6e- Solicitação de Recurso Adicionais ao CHS: <u>-</u>			
6f- Benefício Institucional: <u>para atividade de medicina com nível</u>			
7- CÓPIA DO PROJETO COM CRONOGRAMA DE OPERACIONALIZAÇÃO ANEXAR <u>custo de material</u>			
8- TERMO DE COMPROMISSO:			
Os resultados e conclusões desta pesquisa/ projeto serão encaminhados a esta comissão antes de qualquer publicação.			
Sorocaba, <u>13</u> de <u>junho</u> de <u>2012</u>			
Responsável		PropONENTE	

9- VISTO DO RESPONSÁVEL PELO SETOR ONDE SERÁ REALIZADA A PESQUISA TRABALHIO:

Estou ciente do conteúdo deste trabalho/pesquisa e concordo que o mesmo seja realizado neste setor de


 Valdirene de Fatima Cesar
 Enfermeira Obstétrica
 COREN:SP 19984

13/02/12
 Responsável pelo Setor

10- PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA/CCMB (ANEXAR):

- Favorável

Sim Não

ESPAÇO RESERVADO PARA A COMISSÃO DE ENSINO E PESQUISA DO CHS

Relator:

Prof. Jesus

RELATORIO:

0.2.12. Diversos incluídos no projeto, o CHS e qto pacientes incluídos na casuística;

Voltar a esta comissão, a fim de corrigir

13-3-12 Fazer as correções solicitadas.

CONCLUSÃO:

Autorizar Aguardar esclarecimento Rever

Previsão geral de Custos para o CHS:

Igual dos

Observações/ Esclarecimentos:

DATA:

13.3.12

Dr. Antonio Carlos Guerra da Cunha
 Presidente - Comissão de Ensino e Pesquisa
 C.H.S.

Visto COLP/CHS:

13.3.12 *Autouzo*

Dr. Antonio Carlos Guerra da Cunha
 Presidente - Comissão de Ensino e Pesquisa
 C.H.S.

ANEXO E - TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Protocolo Clínico: NITOC Nifedipino e sulfato de terbutalina: estudo comparativo de eficácia tocolítica e riscos de efeitos maternos e neonatais

Nome completo: Luciane Cruz Lopes
Especialidade: FARMACÊUTICA
Estabelecimento, sociedade ou órgão empregador: UNIVERSIDADE DE SOROCABA
Função: PROFESSORA UNIVERSITÁRIA
Endereço(s) profissional (is): Rodovia Raposo Tavares, s/n
Carteira de identidade: 11533508
Cadastro de pessoa física: 05096667871
Telefones: 015 21017102
FAX: 019 34343240
Endereço eletrônico: luslopes@terra.om.br

As informações solicitadas dizem respeito à atuação profissional nos últimos 12 meses.

Eu,, Luciane Cruz Lopes declaro que as informações descritas neste termo são corretas e verdadeiras e que não há outra situação real, potencial ou aparente de conflito de interesse conhecida por mim.

Conheço o compromisso de explicitar a este protocolo clínico qualquer espécie de vínculo com laboratórios farmacêuticos, instituições, fabricantes ou distribuidores de produtos farmacêuticos.

Comprometo-me, em caso de modificação dos itens assinalados conforme interesses adicionais, levar ao conhecimento da pesquisadora principal de pronto uma nova declaração pública de interesse.

Continua...

... continuação

SITUAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES	SIM	NÃO	NOME (S) DA (S) EMPRESA(S) E/OU INSTITUIÇÃO (ÕES) E/OU PATENTES
Possuir vínculo de emprego com laboratório(s) farmacêutico(s) e/ou instituição(ões) privadas que teriam prováveis interesses no protocolo de pesquisa		x	
Realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo para laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição(ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição (ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ter vínculo de emprego, contrato de consultoria ou ações de organização(ões) que, de alguma forma, possa(m) ter benefício(s) ou prejuízo(s) com a participação no protocolo clínico		x	
Ter interesses financeiros: valores mobiliários de cotas ou não, interesses em ações, obrigações ou de outros bens financeiros em fundos próprios de empresas particulares cujos produtos e objetos estão relacionados ao protocolo clínico		x	
Possuir vínculo de emprego, realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo, ou ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) públicos e/ou outra(s)empresas pública(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Realizar consultoria técnica de pontual para laboratório(s) farmacêutico(s) públicos ou privados que desenvolva(am) medicamentos, testes diagnósticos, produtos industriais ou outros insumos de interesse para a protocolo clínico		x	
Receber apoio financeiro (grant support) - para estudos e pesquisas nos temas específicos ao protocolo.		x	

ANEXO F - TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

ANEXO 3B

TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Protocolo Clínico: NITOC

Nifedipino e sulfato de terbutalina: estudo comparativo de eficácia tocolítica e riscos de efeitos maternos e neonatais

Nome completo: Tânia Regina Padovani
Especialidade: Ginecologia e obstetrícia
Estabelecimento, sociedade ou órgão empregador: Hospital Santa Lucinda
Função: MédicaA
Endereço(s) profissional (is): R Cláudio Manuel da Costa 57
Carteira de identidade: 15.500.048
Cadastro de pessoa física: 12197098837
Telefones: 3202 3167
FAX:
Endereço eletrônico: taniapadovani@hotmail.com

As informações solicitadas dizem respeito à atuação profissional nos últimos 12 meses.

Eu,, Tânia Regina Padovani declaro que as informações descritas neste termo são corretas e verdadeiras e que não há outra situação real, potencial ou aparente de conflito de interesse conhecida por mim.

Conheço o compromisso de explicitar a este protocolo clínico qualquer espécie de vínculo com laboratórios farmacêuticos, instituições, fabricantes ou distribuidores de produtos farmacêuticos.

Comprometo-me, em caso de modificação dos itens assinalados conforme interesses adicionais, levar ao conhecimento da pesquisadora principal de pronto uma nova declaração pública de interesse.

Continua...

...fim.

SITUAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES	SIM	NÃO	NOME (S) DA (S) EMPRESA(S) E/OU INSTITUIÇÃO (ÕES) E/OU PATENTES
Possuir vínculo de emprego com laboratório(s) farmacêutico(s) e/ou instituição(ões) privadas que teriam prováveis interesses no protocolo de pesquisa		x	
Realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo para laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição(ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição (ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ter vínculo de emprego, contrato de consultoria ou ações de organização(ões) que, de alguma forma, possa(m) ter benefício(s) ou prejuízo(s) com a participação no protocolo clínico		x	
Ter interesses financeiros: valores mobiliários de cotas ou não, interesses em ações, obrigações ou de outros bens financeiros em fundos próprios de empresas particulares cujos produtos e objetos estão relacionados ao protocolo clínico		x	
Possuir vínculo de emprego, realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo, ou ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) públicos e/ou outra(s)empresas pública(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Realizar consultoria técnica de pontual para laboratório(s) farmacêutico(s) públicos ou privados que desenvolva(am) medicamentos, testes diagnósticos, produtos industriais ou outros insumos de interesse para a protocolo clínico		x	
Receber apoio financeiro (grant support) - para estudos e pesquisas nos temas específicos ao protocolo.		x	



ANEXO G – TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

ANEXO 3C

TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Protocolo Clínico: NITOC

**Nifedipino e sulfato de terbutalina: estudo comparativo de eficácia
tocolítica e riscos de efeitos maternos e neonatais**

Nome completo: ELTON LUIZ FAGGIONI TRANI
Especialidade: GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA
Estabelecimento, sociedade ou órgão empregador: HOSPITAL SANTA LUCINDA
Função: MÉDICO
Endereço(s) profissional (is): R Cláudio Manuel da Costa, 52
Carteira de identidade: 14.176371
Cadastro de pessoa física: 098279898-16
Telefones: 3234 1182
FAX:
Endereço eletrônico: entontrani@ig.com

As informações solicitadas dizem respeito à atuação profissional nos últimos 12 meses.

Eu,, Elton Luiz Faggioni Trani declaro que as informações descritas neste termo são corretas e verdadeiras e que não há outra situação real, potencial ou aparente de conflito de interesse conhecida por mim.

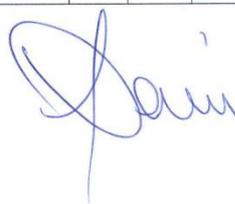
Conheço o compromisso de explicitar a este protocolo clínico qualquer espécie de vínculo com laboratórios farmacêuticos, instituições, fabricantes ou distribuidores de produtos farmacêuticos.

Comprometo-me, em caso de modificação dos itens assinalados conforme interesses adicionais, levar ao conhecimento da pesquisadora principal de pronto ~~uma~~ nova declaração pública de interesse.

Continua...

...fim.

SITUAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES	SIM	NÃO	NOME (S) DA (S) EMPRESA(S) E/OU INSTITUIÇÃO (ÕES) E/OU PATENTES
Possuir vínculo de emprego com laboratório(s) farmacêutico(s) e/ou instituição(ões) privadas que teriam prováveis interesses no protocolo de pesquisa		x	
Realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo para laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição(ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição (ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ter vínculo de emprego, contrato de consultoria ou ações de organização(ões) que, de alguma forma, possa(m) ter benefício(s) ou prejuízo(s) com a participação no protocolo clínico		x	
Ter interesses financeiros: valores mobiliários de cotas ou não, interesses em ações, obrigações ou de outros bens financeiros em fundos próprios de empresas particulares cujos produtos e objetos estão relacionados ao protocolo clínico		x	
Possuir vínculo de emprego, realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo, ou ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) públicos e/ou outra(s)empresas pública(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Realizar consultoria técnica de pontual para laboratório(s) farmacêutico(s) públicos ou privados que desenvolva(am) medicamentos, testes diagnósticos, produtos industriais ou outros insumos de interesse para a protocolo clínico		x	
Receber apoio financeiro (grant support) - para estudos e pesquisas nos temas específicos ao protocolo.		x	



**ANEXO H - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:
NIFEDIPINO E SULFATO DE TERBUTALINA: ESTUDO COMPARATIVO DE
EFICÁCIA TOCOLÍTICA E RISCOS DE EFEITOS MATERNOS E NEONATAIS.**

Eu _____, abaixo assinado, concordo em participar voluntariamente do estudo sobre inibição das contrações em mulheres que estão em trabalho de parto prematuro. Sei que as contrações (cólicas) devem ser inibidas no meu caso, pois meu nenê ainda não está maduro para nascer. Fui orientada que minha participação consiste em usar um remédio que ajude a parar as contrações e fazer com que o parto seja adiado, pelo menos por um período necessário para fazer efeito o remédio para amadurecer o pulmão do nenê e de tomar antibióticos para evitar que ele tenha infecção pela bactéria que pode estar presente no meu organismo chamada de estreptococo. Durante esse tempo farei um exame que registra as contrações e os batimentos do coração do nenê para ver se ele está bem. Também fui informada que haverá um sorteio entre dois medicamentos para saber qual deles vai ser usado no meu caso. Um deles é chamado de Terbutalina e é usado habitualmente para inibir as contrações, e é usado no soro (pela veia). O outro que está sendo testado se chama nifedipino e é via oral (tomado por boca) e já é utilizado com segurança em diversos países e também em alguns hospitais do Brasil. Também fui esclarecida que qualquer um dos dois pode falhar e o trabalho de parto não ser inibido, assim como se eu ou meu nenê apresentarmos qualquer problema, serei tratada adequadamente. Fui informada que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e que caso não queira participar, meu atendimento médico não será prejudicado e nesse caso ficarei fora do sorteio e receberei o tratamento habitual com a terbutalina. Finalmente, fui esclarecida que ambos os medicamentos podem provocar em mim efeitos indesejáveis como batadeira no coração, náuseas, vômitos, falta de ar, tontura, pressão baixa e dor de cabeça. Serão também colhidos dados da saúde do meu nenê após o nascimento, através dos prontuários feitos pelos pediatras. Para qualquer esclarecimento poderei procurar a Dra Tânia Regina Padovani, no centro obstétrico desst serviço, das 8h30 às 11h30 ou pelo telefone (15) 3234 1182. Assinarei esse documento em 2 vias; uma ficará comigo e a outra com o médico pesquisador.

Sorocaba, ___ de _____ de 20__

Assinatura da mulher _____

Nome do médico _____

Assinatura do médico _____

ANEXO I – TABELA DE NÚMEROS ALEATÓRIOS

4089231504724112296163020673442782965
9862340935238704675914314904127217461
1893354077806002888207062720868346675
8933540778060028882070637217450307897
4541427454537963070784375105003785839
0937375902262865438687680057673082331
3334485801417809497598776879966037853
7255017651374675389701121110525233803
7502309703368970112111052523380054866
8712073150919018298313648961181528168
0548660598783168746689636540221013894
7733657752594274366212149064899707987
9141884051741293253398766936474842352
1333994158188120972615753520751589455