

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

**A EFICÁCIA DO NIFEDIPINO NA TOCÓLISE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

ISABELA PEREIRA SOBRINHO

MANHUAÇU

2022

**ISABELA PEREIRA SOBRINHO**

**A EFICÁCIA DO NIFEDIPINO NA TOCÓLISE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Coorientadora: Bruna Destro Werner

MANHUAÇU

2022

**ISABELA PEREIRA SOBRINHO**

**A EFICÁCIA DO NIFEDIPINO NA TOCÓLISE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Superior de Medicina do Centro Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Coorientadora: Bruna Destro Werner

Banca Examinadora

Data de Aprovação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Dra. Bruna Destro Werner/ UNIFACIG

---

Emanuelle Gama Dutra Costa/ Professora UNIFACIG

---

Dra. Marcela Tasca Barros/ Professora UNIFACIG

## RESUMO

O Brasil é o décimo país no mundo com maior número de nascidos prematuros, sendo essa prematuridade um grave problema de saúde pública, uma vez que se apresenta associada às altas taxas de morbimortalidade neonatal e infantil. A tocólise é um procedimento realizado com a utilização de drogas farmacológicas que atuam no adiamento do trabalho de parto em gestantes que apresentam contrações pré-termo, colaborando para um ganho de tempo necessário para realização da corticoterapia antenatal. Objetivo: evidenciar o papel do nifedipino na tocólise, bem como esclarecer o mecanismo de ação, a eficácia e a segurança dessa droga em relação aos outros agentes utilizados hoje em dia. Metodologia: trata-se de uma revisão integrativa de literatura, desenvolvida após a análise de artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed) e *Cochrane Library*. Foram excluídos os artigos que não responderam parcial ou integralmente à pergunta norteadora “Qual a eficácia do uso da Nifedipina na tocólise?”. Resultados e discussão: O uso do nifedipino na tocólise está sendo muito discutido visto sua facilidade de administração, baixo custo e baixa taxa de efeitos adversos graves, sendo, por isso, considerado tratamento de primeira linha em diversos países desenvolvidos. A escolha do melhor agente tocolítico é feita baseada no histórico médico materno, idade gestacional atual e custo. Atualmente ainda não foram definidos agentes tocolíticos definitivos de primeira linha pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia, entretanto, tem-se o nifedipino e a indometacina como drogas mais usadas. Conclusão: O nifedipino foi associado ao prolongamento da gravidez, menor morbidade neonatal grave, menos efeitos adversos maternos, aumento na idade gestacional ao nascimento, reduções no parto prematuro, diminuição das internações e tempo de permanência na UTIN, e não apresentou alterações fisiológicas materno-fetais significativas.

**Palavras-chave:** Tocolítico. Nifedipino. Prematuridade. Inibição. Parto.

## SUMÁRIO

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....                | 6  |
| 2. METODOLOGIA .....              | 7  |
| 3. RESULTADOS E DICUSSÃO .....    | 7  |
| 4. CONCLUSÃO .....                | 15 |
| 5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA ..... | 16 |

## 1. INTRODUÇÃO

O Brasil é o décimo país no mundo com maior número de nascidos prematuros, ou seja, nascimentos que ocorrem antes da 37ª semana completa de gestação, sendo essa prematuridade um grave problema de saúde pública, uma vez que se apresenta associada às altas taxas de morbimortalidade neonatal e infantil (MELO *et al.*, 2013; GOLDENBERG *et al.*, 2018). Cerca de 75% dos nascimentos prematuros são decorrentes do trabalho de parto espontâneo, sendo esta de uma patogenia complexa e, para que seja realizado um manejo adequado, é necessário aprofundar minuciosamente acerca dos riscos maternos e fetais, a fim de validar a continuidade ou não da gestação (IAMS, 2002).

A patogênese do parto prematuro espontâneo é de causa multifatorial, o que torna mais desafiador prevenir ou antever essa condição, sendo as principais causas identificadas aquelas relacionadas à infecção intrauterina, sangramento e hiperdistensão uterina. Logo, a prevenção do parto prematuro durante o pré-natal raramente é executável, visto a dificuldade de estabelecer sua etiologia. Por conseguinte, a inibição das contrações uterinas ou tocólise é o último recurso preventivo disponível ao obstetra para adiar o nascimento, sendo um método capaz de aumentar em 3% a sobrevida para cada dia de atraso no parto entre as 22ª e 26ª semanas completas de gestação (MELONI *et al.*, 2009; CALLUM *et al.*, 2016).

A tocólise se trata de um procedimento realizado com a utilização de drogas farmacológicas que atuam no adiamento do trabalho de parto em gestantes que apresentam contrações pré-termo, não sendo um método associado à redução da mortalidade perinatal ou neonatal, sendo, no entanto, provido de benefícios potenciais para prolongar a gestação por dois a sete dias e de criar um ambiente quiescente no útero. Este método colabora para um ganho de tempo necessário para realização da corticoterapia antenatal, esquema destinado à maturação pulmonar fetal, fundamental para reduzir em 31% a morbimortalidade neonatal, incluindo redução da taxa de complicações respiratórias neonatais em prematuros tardios (NIJMAN *et al.*, 2016; ROBERTS *et al.*, 2017).

Hodiernamente, não existem medicamentos aprovados pela *Food & Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o procedimento da tocólise. As medicações utilizadas são administradas como indicações “*off-label*”. Apesar disso, esses medicamentos possuem eficácia e podem ser usados desde que haja indicação clínica onde os benefícios superem os riscos (MAYER, 2021).

O Nifedipino é um bloqueador de canal de cálcio, sendo considerada terapia de primeira linha em diversos países desenvolvidos, visto a facilidade de administração, o baixo custo e a baixa taxa de efeitos adversos graves. Essa droga atua especificamente nos canais de cálcio do tipo T e sua ação impede a entrada de cálcio no músculo liso uterino. O déficit de cálcio livre afeta diretamente na capacidade de ativação cálcio-calmodulina e impede que esse complexo ative a quinase, enzima que fosforila as cadeias leves da miosina, detendo, assim, a contração do miométrio (CRETOIU *et al.*, 2015). Trata-se de uma medicação que possui maior tolerabilidade pelas pacientes e os efeitos adversos leves mais comuns incluem náuseas, rubor, cefaleia e palpitações. Apesar de raros, existem alguns efeitos de maior gravidade descritos, como edema pulmonar, hipotensão e fibrilação atrial. Contudo, o uso dos BCCs, principalmente o nifedipino, é responsável por uma significativa redução na morbidade neonatal em comparação com outros agentes disponíveis para realização da tocólise (CONDE-AGUDELO *et al.*, 2011).

O desenvolvimento do presente artigo se justifica pela necessidade de estudar de forma mais abrangente sobre o uso do Nifedipino no cenário obstétrico, a fim de permitir que a equipe de saúde esteja ciente dos parâmetros a serem monitorizados durante o período do tratamento. O objetivo principal deste estudo consiste em evidenciar o papel do nifedipino na tocolise, bem como esclarecer o mecanismo de ação, a eficácia e a segurança dessa droga em relação aos outros agentes utilizados hoje em dia.

## **2. METODOLOGIA**

O presente trabalho consiste em uma revisão integrativa de literatura, desenvolvida após a análise de artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciElo), *National Library of Medicine* (PubMed) e *Cochrane Library*. O processo de escolha dos artigos foi executado no mês de fevereiro de 2022. A pesquisa foi realizada com base na seguinte questão norteadora “Qual a eficácia do uso do Nifedipino na tocolise?”. Para seleção dos artigos, foram usadas as seguintes palavras-chaves “*nifedipine*”, “*tocolysis*”, “*inhibit*”, “*prematurity*” e “*preterm*”. Durante o processo de seleção, foram excluídos aqueles que não responderam parcial ou integralmente à pergunta norteadora ou que não apresentaram resultados que agreguem valor no desenvolvimento do estudo. Inicialmente, 195 resultados foram identificados na pesquisa, e após a pré-seleção e leitura dos artigos foram escolhidos apenas aqueles que contribuíram com informações de relevância clínica para o esclarecimento do assunto abordado.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Tocolise**

Para lançar-se mão da tocolise corretamente é imprescindível o diagnóstico correto de trabalho de parto prematuro, caracterizado por idade gestacional menor que 37 semanas e manifestação de contrações uterinas regulares acompanhadas de alterações cervicais progressivas. Comumente, duas ou três contrações devem ocorrer em um intervalo de tempo de 10 minutos, somado a uma dilatação cervical superior a 1-2 centímetros ou esvaecimento maior que 80%. Para dar início à tocolise, é necessário ter conhecimento preciso da idade gestacional, sendo preferível realizá-la até 34 semanas. A utilização desse método entre 34-36 semanas deve ser individualizada conforme as condições clínicas da paciente e do local de atendimento. A inibição das contrações é indicada quando há uma dilatação cervical inferior a 3 cm e idade gestacional de 22-34 semanas (SOUZA *et al.*, 2018; DIAS *et al.*, 2018).

De acordo com o Boletim de Prática ACOG (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas) número 171 publicado em 2016, a tocolise é contraindicada caso os riscos ligados às medicações utilizadas no procedimento ou os perigos maternos e fetais de prolongar a gravidez superem os riscos associados ao parto prematuro. Assim, são incluídas nas contraindicações os casos de: morte fetal intrauterina; anomalia fetal letal; estado fetal não tranquilizador; pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia; sangramento materno com instabilidade hemodinâmica; corioamnionite; ruptura prematura de membranas pré-termo (menos quando inexistem sinais de infecção materna e seja necessário transporte e/ou administração de esteroides). Dentre as contraindicações relativas estão: dilatação cervical avançada acima de 5cm; cardiopatia materna; hipertireoidismo; diabetes não controlado; placenta prévia

estável; restrição de crescimento intrauterino; descolamento prematuro de placenta leve (ACOG, 2016).

### **3.2 Agentes tocolíticos**

Diferentes medicações podem ser usadas no processo da tocolise, todas em função de reprimir a atividade do músculo liso no útero. Suas escolhas são feitas com base no histórico médico materno, idade gestacional atual e custo. Ainda hoje, não foram definidos agentes tocolíticos definitivos de primeira linha pelo Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG), entretanto, tem-se o nifedipino e a indometacina como drogas mais usadas. Ademais, a terapia tocolítica combinada também é praticada e pode demonstrar-se mais eficaz quando comparada à ação de apenas um agente tocolítico (MAYER, 2021).

#### **3.2.1 Agonistas beta-adrenérgicos**

Os agonistas dos receptores beta-adrenérgicos atuam especificamente na ativação do receptor beta-2, responsável pelo aumento do AMP cíclico (cAMP) que proporcionará, por fim, o relaxamento do músculo liso. O medicamento mais comumente usado desta classe é a Terbutalina (MAYER, 2021). Apesar de os agonistas dos receptores beta-2 (B2RA) serem prescritos no período pré-natal para gestantes em trabalho de parto prematuro, ainda são poucos os estudos que comprovem os efeitos a longo prazo da exposição intrauterina do feto. De acordo com um estudo de coorte realizado em Tóquio, Japão, realizado por Ogawa e publicado em 2017, a exposição do feto ao B2RA no útero foi relacionada a um aumento do risco de asma atual. Além disso, houve um alerta emitido pela Food and Drug Administration dos EUA contra o uso de terbutalina injetável no parto prematuro prolongado (mais de 72 horas) devido a complicações cardíacas maternas, sugeridas pela atividade da terbutalina nos receptores beta-1, localizadas no músculo cardíaco. Os principais riscos maternos incluem arritmias cardíacas, taquicardia, hipotensão, náuseas e vômitos, enquanto nos riscos fetais inclui-se a taquicardia.

#### **3.3.2 Sulfato de magnésio**

Os mecanismos fisiológicos da atuação do sulfato de magnésio sobre as contrações uterinas ainda não são totalmente elucidados, entretanto estipula-se que há uma competição com o cálcio, impedindo que este entre pela membrana da célula do miométrio. Lança-se mão do sulfato de magnésio como neuroprotetor fetal até a 31ª semana e 6 dias, quando já é previsto o parto prematuro antes dessa idade gestacional ser atingida. Vale ressaltar que, nos casos onde a paciente já está em processo de tocolise com o nifedipino, este deverá ser suspenso antes de dar início ao tratamento com o sulfato de magnésio. Em estudos realizados não foi possível comprovar sua eficácia no prolongamento da gravidez no contexto de trabalho de parto prematuro (MITTENDORF, 2007; HAN *et al.*, 2010; CROWTHER *et al.*, 2014). A via de administração é intravenosa e sua eliminação é renal. A hipermagnesemia pode gerar toxicidade e efeitos colaterais maternos, como rubor, náusea, reflexos tendinosos profundos reduzidos, visão turva e contratilidade cardíaca reduzida, além de hiporreatividade e hipotonia fetal. O gluconato de cálcio é a droga de escolha para reverter os efeitos colaterais da toxicidade do magnésio (MAYER, 2021).

#### **3.3.3 Antiinflamatórios não esteroidais**

O mecanismo de ação dessas drogas se dá através da inibição da ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela síntese de prostaglandinas a partir do ácido aracdônico. A medicação mais comum é a Indometacina, um inibidor não seletivo da COX, e suas vias de administração são oral ou retal. De acordo com um estudo de coorte retrospectivo realizado por Rovers publicado em 2019, sobre a relação entre indometacina antenatal como droga tocolítica e seus desfechos neonatais, a incidência de morte neonatal, enterocolite necrosante, perfuração intestinal espontânea, hemorragia intraventricular e persistência do canal arterial foi significativamente maior após o uso da indometacina. Entretanto, quando se leva em consideração importantes fatores de confusão, como idade gestacional ao nascimento e peso neonatal ao nascer, a exposição pré-natal à indometacina não resulta em maior incidência de desfechos neonatais adversos, uma vez que essa associação pode ser baseada no viés de indicação. Ademais, essa medicação produz efeitos gastrointestinais, aumentando a taxa de formação de úlceras, visto que a falta de produção de prostaglandinas no estômago aumenta a prevalência de lesão da mucosa e sangramento gastrointestinal (MAYER, 2021). Suas contraindicações incluem mulheres com histórico de distúrbios hemorrágicos, gastrite, hipersensibilidade à aspirina e insuficiência hepática (OHLSSON *et al.*, 2020).

#### **3.3.4 Antagonistas dos receptores de Ocitocina (ORAs)**

Atuam competindo com a ocitocina no seu receptor da célula do miométrio, reduzindo assim os efeitos fisiológicos desse hormônio. O atosibano é a principal droga da classe, sendo mais utilizado na Europa. Alguns estudos comparativos demonstraram que o atosiban tem eficácia semelhante à ritodrina, ao salbutamol e à terbutalina para inibição do trabalho de parto prematuro, entretanto, demonstra-se mais seguro e mais bem tolerado comparado aos agonistas beta-adrenérgicos (MOUTQUIN *et al.*, 2000; NISELL; WOLFF, 2003). Nesse contexto, a morbimortalidade neonatal foi semelhante entre os grupos avaliados.

#### **3.3.5 Bloqueadores de canal de cálcio (BCCs)**

O mecanismo de ação desses medicamentos consiste na inibição da entrada do cálcio extracelular através da membrana citoplasmática, de forma a impedir a liberação do cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático, aumentando, assim, a saída do cálcio da célula miometrial. Por se tratarem de vasodilatadores periféricos, essa classe pode gerar efeitos colaterais maternos envolvendo rubor facial, tonturas, cefaleia, hipotensão arterial e palpitações, mas de intensidade mais leve quando comparado aos agonistas beta-adrenérgicos. Dentre os bloqueadores de canal de cálcio, o nifedipino é o mais utilizado na tocolise, apresentando vias de administração oral e sublingual. Atualmente, essa classe tem sido considerada terapia de primeira linha em diversos países desenvolvidos, visto a facilidade de administração, o baixo custo e a baixa taxa de efeitos adversos graves (FLENADY *et al.*, 2014).

### **3.4 Nifedipino**

O nifedipino foi inserido como agente tocolítico quando os  $\beta$ -agonistas e o sulfato de magnésio ainda eram os principais agentes para a prevenção do parto prematuro. Alguns pontos explicam a atração dessa medicação pelo campo obstétrico, como sua via de administração oral, a disponibilidade de preparações de liberação imediata e lenta, a baixa incidência de efeitos colaterais (leves) e seus custos limitados (GEIJN *et al.*, 2005).

Segundo estudo comparativo entre uso do nifedipino isolado (grupo A) versus nifedipino associado à progesterona vaginal (grupo B), realizado por Ashraf, no Instituto de Ciências Médicas do Paquistão (PIMS), publicado em 2019, das 276 pacientes avaliadas, a tocolise aguda bem-sucedida foi alcançada com o nifedipino em 86,23% delas. O nifedipino demonstrou eficácia em suprimir com sucesso o trabalho de parto ameaçado quando a dilatação era inferior a 1,5 cm e o apagamento inferior a 50% (ASHRAF, 2019). Ademais, este estudo evidenciou um prolongamento importante da gravidez no grupo B em comparação ao grupo A, após a tocolise de manutenção adicional com a progesterona vaginal (TABELA 1) .

TABELA 1- Resultado comparativo do prolongamento da gravidez (n=138 cada grupo)

| Parâmetros                          | Grupo A     | Grupo B     |
|-------------------------------------|-------------|-------------|
| Parto prematuro antes de 34 semanas | 14 (10,14%) | 8 (5,79%)   |
| Parto prematuro antes de 37 semanas | 73 (52,89%) | 49 (35,50%) |

(ASHRAF, 2019).

Dentre os efeitos colaterais maternos do nifedipino, prevaleceram nos grupos A e B a hipotensão e a taquicardia, correspondendo a 52 (18,70%) e 20 (7,19%), respectivamente. Não foram demonstrados casos de efeitos colaterais graves que justificassem a descontinuação da terapia nesse estudo (TABELA 2).

TABELA 2- Efeitos colaterais maternos observados no tratamento com nifedipino (n=138 em cada grupo)

| Parâmetro      | Grupo A     | Grupo B     |
|----------------|-------------|-------------|
| Hipotensão     | 25 (18.11%) | 27 (19,56%) |
| Taquicardia    | 11 (7,97%)  | 9 (6,52%)   |
| Cefaleia       | 9 (6,52%)   | 11 (7,97%)  |
| Ondas de calor | 5 (3,62%)   | 2 (1,44%)   |
| Náusea/vômito  | 2 (1,44%)   | 0           |
| <b>Total</b>   | <b>52</b>   | <b>49</b>   |

(ASHRAF, 2019).

Logo, o desenvolvimento do estudo acima mostrou que a terapia tocolítica aguda com nifedipino foi bem-sucedida na maioria das pacientes submetidas ao teste, sem quaisquer efeitos adversos graves que impossibilitassem a continuação da medicação. Além disso, o uso diário adicional de supositórios vaginais de progesterona, após a tocolise aguda bem-sucedida, foi associado a um prolongamento significativo da gravidez, bem como a uma redução significativa na taxa de baixo peso ao nascer e internações em UTI neonatal (ASHRAF, 2019).

A eficácia do nifedipino no prolongamento da gravidez também foi demonstrada através de um estudo realizado a partir de 12 ensaios clínicos randomizados envolvendo 1.029 mulheres, onde os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) quando comparados com outros agentes tocolíticos, demonstraram maior eficácia na diminuição do risco de parto dentro de 7 dias do início do tratamento e antes de 34 semanas de gestação, com melhorias em alguns desfechos neonatais clinicamente importantes, como síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, e icterícia neonatal. Ademais, os BCCs também reduziram a necessidade de interrupção do tratamento por reação adversa ao medicamento (KING, *et al.* 2003).

### 3.4.1 Comparação entre o Nifedipino e outros agentes tocolíticos

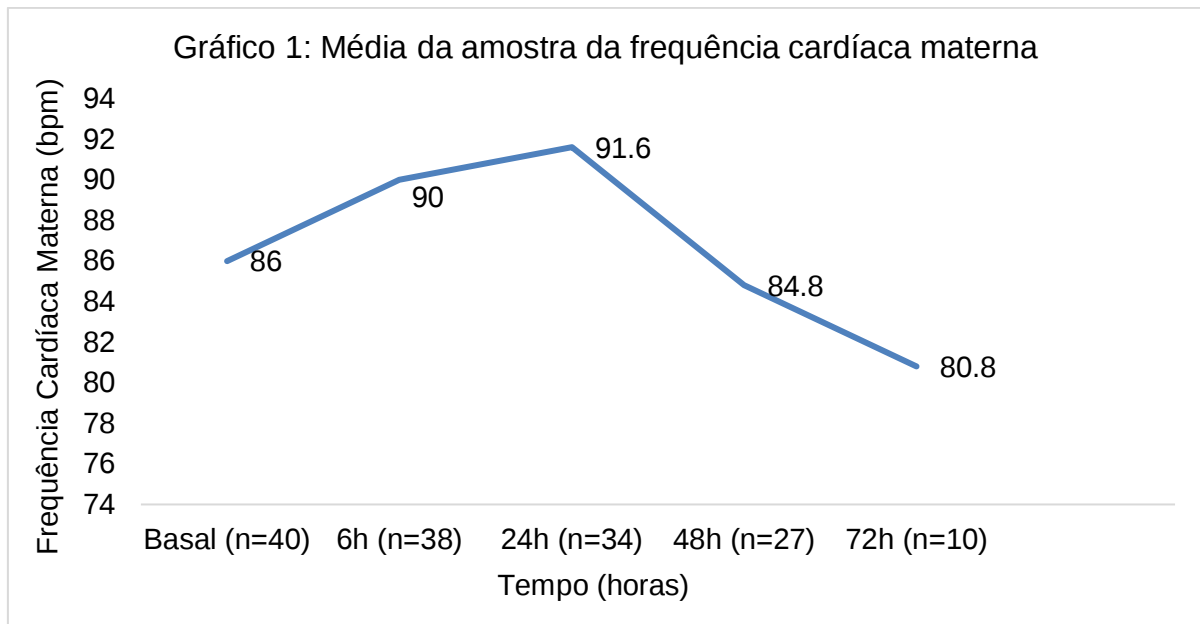
Uma revisão atualizada em 2013 da Cochrane envolvendo 26 novos ensaios clínicos randomizados constituídos de 2.511 mulheres, constatou que não foram demonstradas reduções significativas nas medidas de desfecho primário de nascimento em 48 horas de tratamento ou mortalidade perinatal com o uso dos BCCs em relação a outros tocolíticos (FLENADY *et al.*, 2014).

Já um comparativo entre os BCCs e os betamiméticos mostrou que o primeiro apresentou menos efeitos adversos maternos que necessitassem da descontinuação da terapia do que o segundo. Os bloqueadores dos canais de cálcio resultaram também em um aumento no intervalo entre a entrada no estudo e o nascimento, além de ter confirmado as melhorias dos desfechos neonatais observados nos primeiros estudos de King em 2003, como redução da taxa de nascimentos prematuros e muito prematuros, síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, icterícia neonatal e internações em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) (FLENADY, *et al.*, 2014). Um estudo randomizado realizado em três centros no Brasil no período de 2010 a 2012, relatou maior número de casos de efeitos adversos no grupo em que foi realizada a tocolise com a terbutalina em comparação com o nifedipino (78 eventos em terbutalina *versus* 35 em nifedipina). Além disso, o uso da terbutalina resultou em mais casos de internação e de tempo na UTIN, somado a maior taxa de síndrome do desconforto respiratório (PADOVANI, *et al.*, 2015).

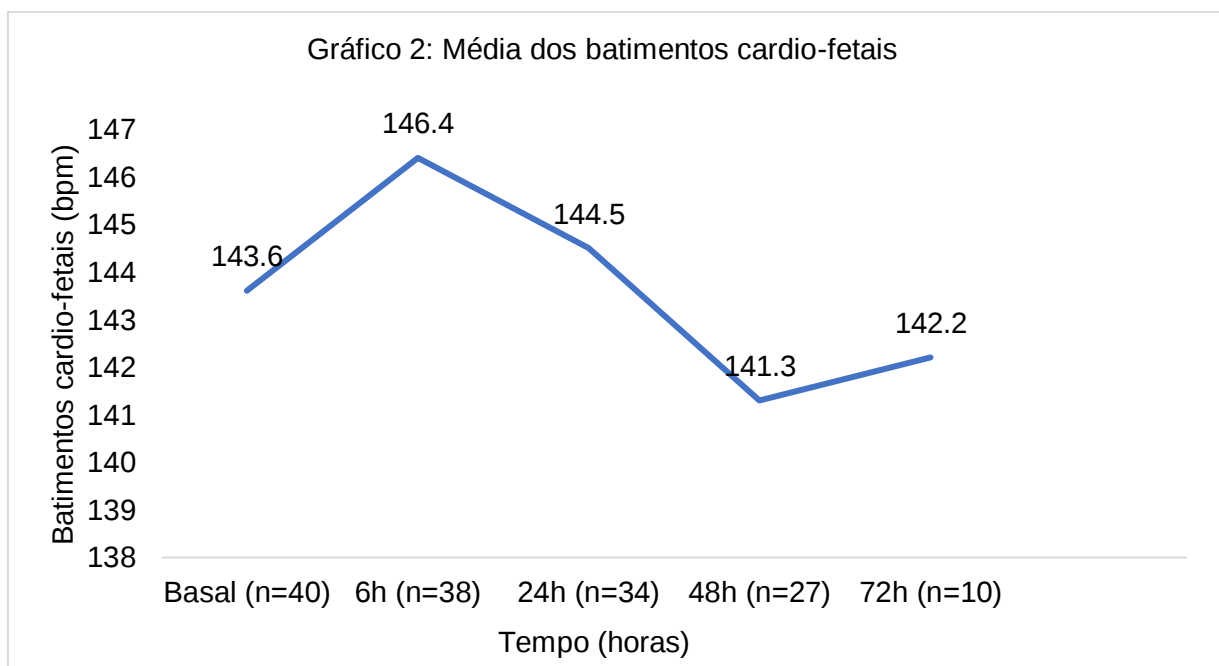
Somado a isso, foi observado um aumento na idade gestacional ao nascimento (MD 1,20 semanas completas), reduções no parto prematuro, diminuição das internações na UTIN e tempo de permanência na UTIN, ao comparar os BCCs com os inibidores da ocitocina. Apesar dos pontos positivos encontrados, os efeitos adversos maternos demonstraram-se superiores no grupo dos BCCs. Em contrapartida, menos efeitos adversos maternos foram vistos em relação ao sulfato de magnésio, bem como menor tempo de permanência na UTIN (MD -4,55 dias) (FLENADY, *et al.* 2014).

#### **3.4.1 Nifedipino e os efeitos fisiológicos maternos e fetais**

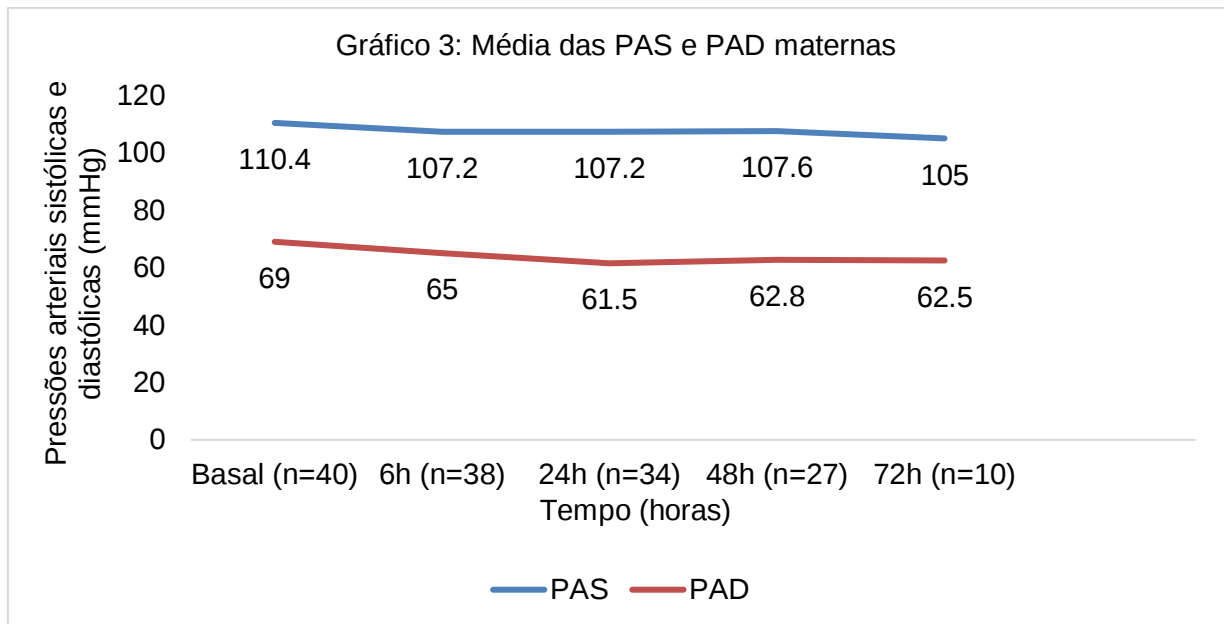
Um estudo de Coorte realizado no Centro de Atenção a Mulher (CAM) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) entre setembro de 2010 e maio de 2012, tratou de avaliar cinco variáveis de 40 gestantes admitidas para inibição do trabalho de parto prematuro com o nifedipino (SOUZA *et al.*, 2020). As variáveis incluem batimentos cardio-fetais (BCF), frequência cardíaca materna (FCM), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e índice de líquido amniótico (ILA), sendo que todas foram avaliadas antes da administração do nifedipino (basal) e aproximadamente após 6h e a cada 24h até alta hospitalar (SOUZA *et al.*, 2020).



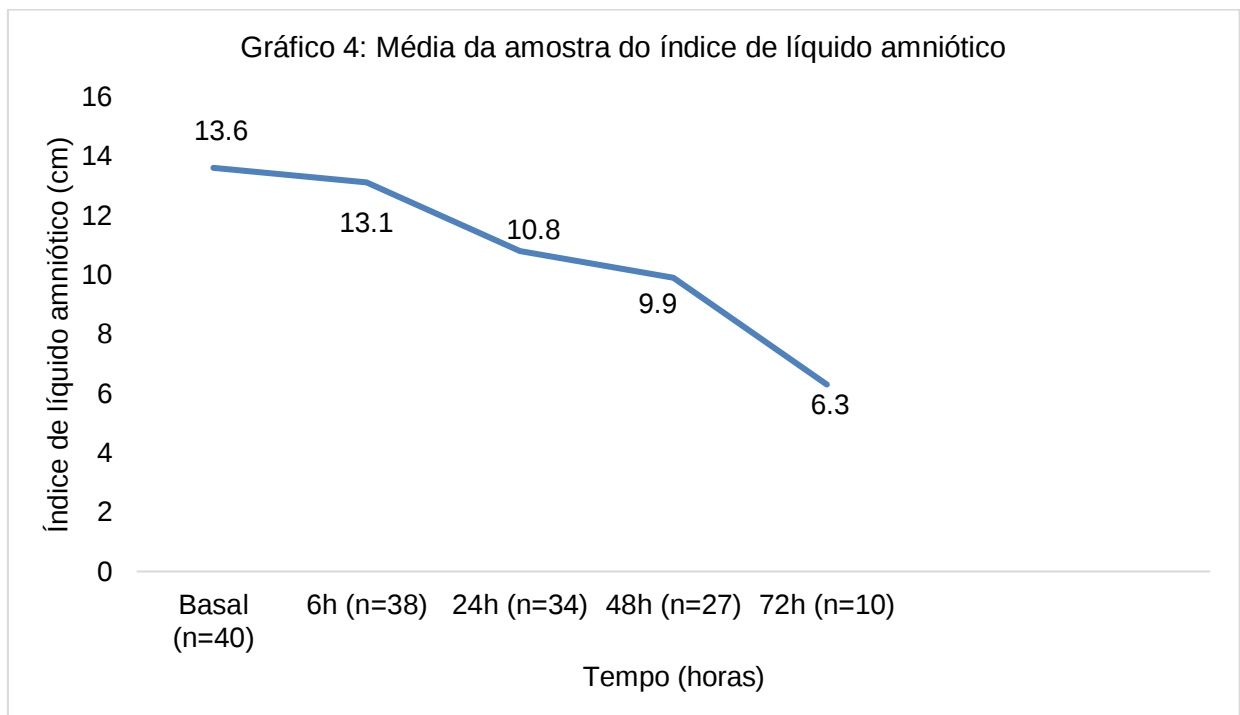
Ao analisar a FCM basal até a alta hospitalar, foi evidenciado um aumento de 86,0 para 91,7 bpm após 24h do início da tocolise, não demonstrando significância estatística, e após 48 horas a frequência retornou ao valor basal (GRÁFICO 1). Da mesma forma, a média dos batimentos cardio-fetais sofreram pequenas alterações, mas dentro do limiar normal (GRÁFICO 2).



A média estimada da PAS não apresentou alterações expressivas, mantendo a menor igual a 105mmHg. Enquanto isso, a média estimada da PAD teve uma queda de 6,5mmHg, chegando a alcançar 62,5 em 72 horas após administração do nifedipino. Observa-se a maior queda em 24 horas de 69,0 para 61,3mmHg (GRÁFICO 3).



Em relação à média estimada do ILA, não houve alteração significativa até 6 horas após início da tocólise, mas é nítida a diminuição de 6 horas para 24 horas, reduzindo de 13,1 cm para 10,8 cm, bem como a redução de 9,9 cm nas 48 horas para 6,3 cm nas 72 horas. Logo, houve uma queda significativa do ILA do valor basal até o último dia, totalizando uma média de 7,3 cm a menos nas amostras (GRÁFICO 4).



Outrossim, os principais mecanismos de homeostase do líquido amniótico a partir da 20ª semana de gestação são a perfusão da face fetal da placenta, o aparelho respiratório do feto, o cordão umbilical, a diurese e deglutição fetal, sendo os dois últimos os que mais influenciam na regulação deste líquido a partir do terceiro

trimestre. Sendo assim, alguns desses mecanismos poderia ser alterado por uma diminuição na perfusão fetal, devido à diminuição da pressão arterial materna. Portanto, a diminuição significativa da PAD pode estar relacionada a uma redução da perfusão uteroplacentária, o que pode justificar uma redução da diurese fetal, e consequentemente do ILA (DERTKIGI, 2005).

Desse modo, foi possível constatar por meio desta análise que a utilização do nifedipino para inibição do trabalho de parto prematuro acarreta queda dos níveis pressóricos diastólicos maternos e, consequente, diminuição do ILA, mas nada que gerasse grande repercussão clínica, visto as mínimas diferenças encontradas.

Em relação aos efeitos cardiovasculares repercutidos devido ao uso do nifedipino, um estudo prospectivo dirigido por Grin, em 2018, realizou uma investigação por ecocardiografia tridimensional a fim de avaliar a segurança da nifedipina na ameaça de trabalho de parto prematuro em gestantes no início do terceiro trimestre. Logo, não foram detectados efeitos cardiovasculares prejudiciais 48 horas após o tratamento com nifedipino, visto que a ecocardiografia transtorácica tridimensional em tempo real evidenciou com precisão a resposta compensatória do coração esquerdo às modificações cardiovasculares induzidas pelo tratamento com nifedipina (GRIN *et al.*, 2018).

#### **4. CONCLUSÃO**

Em síntese, o presente artigo possibilitou um estudo mais detalhado sobre os agentes tocolíticos disponíveis no mercado e realizou uma comparação entre o nifedipino e as demais medicações. Atualmente, discute-se acerca do uso do nifedipino na tocolise visto a sua facilidade de administração, o baixo custo e a baixa taxa de efeitos adversos graves, sendo, por isso, considerado tratamento de primeira linha em diversos países desenvolvidos.

Sobre a relação do nifedipino com os outros agentes tocolíticos, o nifedipino demonstrou-se mais eficaz no prolongamento da gravidez quando associado à progesterona vaginal do que isolado. Os BCCs apresentaram benefícios sobre os betamiméticos no que diz respeito ao prolongamento da gravidez, diminuição da morbidade neonatal grave e dos efeitos adversos maternos. Foi observado um aumento na idade gestacional ao nascimento, reduções no parto prematuro, diminuição das internações e tempo de permanência na UTIN na classe dos BCCs, quando comparado com os inibidores da ocitocina. Entretanto, os ORAs apresentaram menos efeitos adversos maternos. Por fim, quando comparado os BCCs ao sulfato de magnésio, menos efeitos adversos maternos foram vistos no primeiro, bem como menor tempo de permanência na UTIN.

Já sobre os aspectos fisiológicos, foi possível constatar que a utilização do nifedipino para inibição do trabalho de parto prematuro acarreta queda dos níveis pressóricos diastólicos maternos e, consequentemente, diminuição do ILA, mas nada que gerasse grande repercussão clínica, visto as mínimas diferenças encontradas. Ainda, não foram detectados efeitos cardiovasculares prejudiciais 48 horas após o tratamento com nifedipina, visto a resposta compensatória do coração esquerdo às modificações induzidas demonstradas na ecocardiografia transtorácica tridimensional.

## 5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4): e155-64. doi: 10.1097/AOG.0000000000001711. PMID: 27661654.
2. Ashraf B. Eficácia e segurança da nifedipina oral com ou sem progesterona vaginal no manejo de trabalho de parto prematuro ameaçado. *Int J Reprod Biomed.* 2019;17(9):629-636. Publicado em 22 de setembro de 2019. doi: 10.18502/ijrm.v17i9.5098
3. Callum D. Lamont, Jan Stener Jørgensen & Ronald F. Lamont (2016) A segurança dos tocolíticos usados para a inibição do trabalho de parto prematuro, *Opinião de Especialista sobre Segurança de Medicamentos*, 15:9, 1163-1173, DOI: 10.1080/14740338.2016.1187128
4. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204 (02) 134.e1-134.e20. Doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.038
5. Cretoiu SM, Radu BM, Banciu A, Banciu DD, Cretoiu D, Ceafalan LC, Popescu LM. Isolated human uterine telocytes: immunocytochemistry and electrophysiology of T-type calcium channels. *Histochem Cell Biol.* 2015 Jan;143(1):83-94. doi: 10.1007/s00418-014-1268-0. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25212658; PMCID: PMC4286651.
6. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD001060.
7. DertkigilMSJ, CecattiJG, Cavalcante SR, BaciukEP, Bernardo ALA. Líquido amniótico, atividade física e imersão em água na gestação. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2005; 5 (4): 403-10.
8. DIAS, T. Z. *et al.* Tocólise em Mulheres com Parto Pré-termo: Fatores Associados e Desfechos de um Estudo Multicêntrico no Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v.40, n.4, p. 171-179, dez/2005. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1642025#JR0179-7>
9. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 6. Art. No.: CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.pub2.
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9606): 75-84. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4

11. Grin, L, Laish-Farkash, A, Shenhav, S, et al. Safety of nifedipine in threatened preterm labor: Investigation by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2018; 35: 1164– 1170. <https://doi.org/10.1111/echo.13884>
  
12. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 07;(7):CD000940.
  
13. Iams JD. Preterm birth. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 755-826
  
14. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002255. doi: 10.1002/14651858.CD002255. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD002255. PMID: 12535434.
  
15. Mayer C, Apodaca-Ramos I. Tocólise. [Atualizado em 9 de setembro de 2021]. In: StatPearls [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2022 janeiro-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562212/>
  
16. Melo EC, Oliveira RR, Mathias TAF. Nascimento desenvolve: desafio em saúde pública. Editorial. *Cienc Cuid Saude*. 2013; 12 (3):415 10.4025/cienccuidsaude.v12i3.23876
  
17. Meloni A, Melis M, Alba E, Deiana S, Atzei A, Paoletti AM, et al. Terapia médica no manejo do parto prematuro. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(suppl):72–6
  
18. Mittendorf R. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*. 2007 May;109(5):1204-5. doi: 10.1097/01.AOG.0000263775.75185.1e. PMID: 17470609.
  
19. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1191-9.
  
20. Nijman TA, van Vliet EO, Koullali B, Mol BW, Oudijk MA. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21 (02) 121-12 . Doi: 10.1016/j.siny.2016.01.004

21. Nisell, H. and Wolff, K. (2003), Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 110: 89-89. <https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.01019.x>
22. Ogawa K, Tanaka S, Limin Y, Arata N, Sago H, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Ohya Y. Beta-2 receptor agonist exposure in the uterus associated with subsequent risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017 Dec;28(8):746-753. doi: 10.1111/pai.12805. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28892561.
23. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Feb 11;2:CD003481.
24. Padovani, TR, Guyatt, G. e Lopes, LC (2015), nifedipina versus terbutalina, eficácia tocolítica e efeitos adversos maternos e neonatais: um estudo piloto randomizado e controlado. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 116: 244-250. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12306>
25. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
26. Souza, Alex Sandro Rolland et al. Maternal and fetal parameters in pregnant woman undergoing tocolysis with nifedipine. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [online]. 2020, v. 20, n. 2 [Acessado 2 Julho 2022], pp. 451-458. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-93042020000200007>>. Epub 05 Ago 2020. ISSN 1806-9304. <https://doi.org/10.1590/1806-93042020000200007>
27. Souza E, Fava JL, Musiello RB, Camano L. Trabalho de parto prematuro: uso racional da tocolise. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 29/ Comissão Nacional Especializada em Perinatologia).
28. Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG.* 2005 Mar;112 Suppl 1:79-83. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00591.x. PMID: 15715601