

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

PAOLLA TIEMY DE FREITAS TSURU

**FÁRMACOS EMPREGADOS NA TOCÓLISE AGUDA: EVENTOS
ADVERSOS MATERNO E FETAIS - UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**São Luís
2018**

PAOLLA TIEMY DE FREITAS TSURU

**FÁRMACOS EMPREGADOS NA TOCÓLISE AGUDA: EVENTOS
ADVERSOS MATERNO E FETAIS- UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Revisão sistemática de literatura
apresentada ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão como
pré-requisito para a obtenção do Grau de
Médico.

Orientador: Prof.^aAdriana Lima dos Reis Costa

**São Luís
2018**

PAOLLA TIEMY DE FREITAS TSURU

**FÁRMACOS EMPREGADOS NA TOCÓLISE AGUDA: EVENTOS
ADVERSOS MATERNO E FETAIS - UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso no formato de revisão sistemática de literatura apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para a obtenção do Grau de Médico.

Aprovada em __ / __ / _____

BANCA EXAMINADORA

___ Prof. Ms. Adriana Lima dos Reis Costa – Orientadora
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Ms. Inaldo de Castro Garros – Examinador I
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Maria do Carmo Lacerda Barbosa – Examinadora II
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Ms. Walquíria Lemos Ribeiro da Silva Soares – Examinadora III
Universidade Federal do Maranhão

Agradecimentos

Meu coração se resume a grande gratidão. Como sou feliz por estar vivendo esse momento em que um grande sonho enfim está ganhando mais forma e se tornando ainda mais real. Apesar dos desafios que se afloraram, hoje percebo que eles me tornaram mais humilde e, conseqüentemente, mais forte.

Em primeiro lugar, sou grata a meu Pai Celestial por desde o início, antes mesmo do que eu possa me recordar, ter acreditado muito em meu potencial. Sou grata por Seu amor ter sido tão grande a ponto de Ele desejar que eu progredisse e atingisse o máximo de minha capacidade.

Sou grata a meu Salvador Jesus Cristo por me fornecer esperança durante os tempos difíceis, por me ajudar a curar tantos de meus medos e limitações e por me capacitar de uma forma que eu jamais conseguiria sozinha. Sou grata por Ele ter me permitido conhecer a verdade, por meio do Espírito, e por ter me orientado sempre que precisei e o busquei.

Agradeço a meu pai, Paulo Tsuru, sem seu apoio, tornar-me médica não seria uma possibilidade. Ele é minha fonte de inspiração. Se tornou minha referência quando precisei de exemplo de determinação e persistência. Conhecer e me lembrar de sua história de vida me revigora sempre que penso que não sou capaz, porque sua história se resume a superação. Com ele aprendi que para atingirmos grandes objetivos precisamos aprender a nos livrar das amarras que nos prendem e que isso pode ser uma luta diária.

Gostaria de agradecer também minha querida mãe por me influenciar tão enormemente, mesmo após sua partida. Seus conselhos estão gravados no meu coração. A lembrança de sua luta cheia de fé e coragem contra a leucemia, foi uma das maiores motivações para que eu optasse por me tornar médica. Seu esforço ao lutar contra a doença, me auxilia a ter mais empatia pelos pacientes e não me deixa esquecer que cada um, muito além de suas enfermidades, são seres humanos dotados de uma existência cheia de história.

Sou grata a meus irmãos, Gustavo e Guilherme por me ensinarem sobre o amor e o cuidado. Me ensinarem que devo sempre buscar ser melhor e procurar enxergar as pessoas em suas melhores versões. Eles me deram inúmeros

motivos para sempre retornar ao lar para minhas férias, mas também para voltar a São Luís e me esforçar para iniciar um novo período do curso.

Agradeço a meus avós Yoshino, Tatsuo, Badia e Antônio por me fornecerem a inspiração que me move. Mesmo distantes, meu desejo é que eles sempre possam se orgulhar daqueles que eles deixaram na Terra, como descendentes, e que, de alguma forma, eu possa honrar o nome e sobrenome que herdei.

Sempre serei grata a cada uma de minhas tias por me auxiliarem nessa caminhada. Cada uma delas, a sua forma, me incentivou a acreditar e suportar as dificuldades que surgiram. Minha amada tia Margarida, em especial, nunca deixou de acreditar que esse dia chegaria e que não haveria obstáculos se eu estivesse disposta a me superar. Sou grata a tia Yuriko, Marta e Kazumi por sua sincera preocupação comigo, por estarem atentas a meu bem-estar emocional e espiritual e cuidarem de mim, mesmo à distância. Essas mulheres incríveis são minha fortaleza e muitas vezes assumiram uma função de verdadeiras mães. Grata a cada uma delas por seu amor: Andréa, tia Fátima, Yaeko, Vilma, Nilva e Ilma.

Agradeço a cada uma das pessoas queridas que tornaram essa etapa mais feliz, segura e proveitosa. Pessoas queridas que conheci em São Luís do Maranhão. Agradeço à Cleane e sua família por me receberem em sua casa quando era apenas uma caloura. Grata à Gabi, Ana Paula e tia Katia por se tornarem como minha família, por fazerem de São Luís um alegre e querido novo lar. Grata ao Ruan e Melissa por sua amizade e cuidado tão necessários. Grata a Thaís Martins, Thiago, Nayara, Djanira, Diego e Leonildes por trazerem leveza, bom humor e consolo aos dias pesados e estressantes da graduação.

Sou muito grata também pelos amigos que conheci fora dos corredores da faculdade. Posso dizer que Fabiana, Amanda, Paulo, Henrique, Eduardo, Leandro e Tony me ajudaram a me conhecer melhor, a ter mais entusiasmo e bravura. Obrigada a Sr. Francisco, D. Zilda e Victor por me acolherem com tanto amor, proteção e zelo. Agradeço também a meus amigos queridos da Ala São Francisco e ao bispo Bacelar.

Agradeço a cada um dos meus professores. Seus saberes e experiências se converteram não apenas em conhecimento secular, mas também em memórias

e lições para a vida. Em especial sou grata ao professor Inaldo, por esses quase 4 anos de amizade. Por ter se tornado meu exemplo de empatia, compaixão, caridade e dedicação. Graças a tudo que me ensinou, tenho o privilégio de carregar comigo uma bagagem de humanização que não teria recebido por completo na faculdade. Grata também à professora Adriana, por ser um exemplo de abnegação e altruísmo.

Finalizando os agradecimentos, notadamente, eu agradeço meu namorado, noivo, quase marido Felipe Alves. Ele que se tornou amigo desde meu primeiro período de curso, época em que tudo ainda era diferente e novo para mim. Permitiu que eu fizesse parte de seus dias, como sua namorada, no segundo período e desde então foi meu porto seguro. Ele que foi o Elder Alves durante a difícil fase do internato e me ensinou que eu poderia ser forte. Obrigada por me permitir ser tudo o que eu verdadeiramente sou, em minhas fraquezas, doidices e emoções. Mas também por me ajudar a progredir e me transformar. A segurança, conforto e completude que traz a minha mente e meu coração me faz muito mais feliz. Obrigada por me mostrar que me mudar para São Luís foi, sem dúvida, a melhor escolha que fiz.

“Quando deixarem esta frágil existência, suas posses materiais permanecerão aqui, mas o Senhor declarou que o conhecimento que adquirirmos aqui surgirá conosco na ressurreição. À luz desta perspectiva celestial, se você impulsivamente desiste do seu aprendizado ou o abandona, você não apenas despreza um decreto divino, mas também abrevia seu próprio potencial eterno. ‘*Buscai* diligentemente e ensinai-vos uns aos outros palavras de sabedoria; sim, nos melhores livros *buscai* palavras de sabedoria; *procurai* conhecimento, sim, pelo estudo e também pela fé’ (D&C 88:118 ; grifo do autor).”

Presidente Russel M. Nelson

Resumo

Nascimentos pré-termo são responsáveis por maior mortalidade e morbidade neonatal. A tocolise é umas das alternativas atuais enquanto medida para retardar o trabalho de parto prematuro. A tocolise aguda é realizada por até 48 horas e almeja prover tempo para a utilização de recursos que promovam melhores condições de nascimento. Uma variedade de medicações é utilizada como agente tocolítico, podendo, portanto, ocasionar inúmeros efeitos adversos. Este estudo intentou conhecer o que está documentado na literatura acerca dos efeitos adversos para mãe e feto. Delineou-se uma revisão de literatura, com base em artigos publicados na base de dados EMBASE e MEDLINE. Após identificação, triagem e avaliação de elegibilidade, 81 estudos foram selecionados. As evidências acerca da tocolise ainda são insuficientes para determinar a melhor droga no que se refere ao perfil de benefícios considerando-se os riscos. As opções atualmente disponíveis possuem resultados controversos em muitos estudos, em grande parte devido à carência de ensaios clínicos randomizados com amostra suficiente ou à ausência de um grupo randomizado com placebo.

Palavras-chave: Tocolise; nascimento pré-termo; trabalho de parto prematuro.

Abstract

Preterm births are responsible for increased neonatal mortality and morbidity. Tocolysis is one of the current alternatives as a manner to delay preterm labor. Acute tocolysis is performed for up to 48 hours and aims provide time for the use of resources that promote better neonatal outcome. A variety of medications are used as a tocolytic agent and can, therefore, cause several adverse effects. This study intended to show what have been documented in the literature about adverse effects to mother and fetus. We have outlined a literature review, based on articles published in the EMBASE and MEDLINE databases. After identification, screening and eligibility evaluation, 81 studies were selected. Evidence about tocolysis is still insufficient to determine the best drug concerning to benefit profile considering the risks. The options currently available have controversial results in many studies, especially due to the lack of randomized clinical trials with sufficient sample or the absence of a randomized placebo group.

Keywords: Tocolysis; preterm birth; preterm labor.

Lista de abreviações e siglas

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food & Drug Administration

MgSO₄ – Sulfato de magnésio

NO – Óxido nítrico

RPMO – Rotura prematura de membranas ovulares

TPP – trabalho de parto prematuro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
2.1. OBJETIVO GERAL	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. METODOLOGIA	16
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	16
3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	16
3.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	16
3.4. COLETA DE DADOS	17
1.1. Identificação.....	18
1.2. Triagem.....	18
1.3. Elegibilidade.....	18
1.4. Inclusão	18
3.5. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO.....	19
3.6. REDAÇÃO.....	19
3.7. NORMATIZAÇÕES TÉCNICAS	19
3.8. COMITÊ DE ÉTICA E CONFLITOS DE INTERESSE	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
4.1. Antagonista do Receptor de Ocitocina	21
4.2. Bloqueador de Canal de Cálcio	23
4.3. Sulfato de Magnésio	26
4.4. Betamiméticos	29
4.5. Inibidores da COX.....	30
4.6. Nitroglicerina	32
5. CONCLUSÃO	33

1. INTRODUÇÃO

Um nascimento antes de 37 semanas, definido como nascimento pré-termo na gestação estimada (OMS, 1992), é considerado fator de risco para maior mortalidade perinatal e para desenvolvimento de morbidades para o recém-nascido a curto e a longo prazo. (MCNAMARA, CROWTHER e BROWN, 2015; OMS, 2017; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2017).

As complicações decorrentes do parto prematuro são a principal causa de morte entre crianças abaixo de 5 anos de idade, com aproximadamente 1 milhão de óbitos por ano (OMS, 2017). A estimativa é de que, todos os anos, ocorram 15 milhões de nascimentos prematuros (OMS, 2017), mas a taxa de incidência de nascimentos pré-termo está aumentando nas variadas populações mundiais, especialmente em países de baixa e média renda (OMS, 2012).

Uma vez que ainda não existem formas de prevenção completa para que um trabalho de parto precoce se desencadeie, uma opção é intervir com medicamentos. Neste contexto os tocolíticos têm sido empregados, para postergar um trabalho de parto prematuro em curso. Tornando-se, muitas vezes, o elemento necessário para promover melhores condições de nascimento para o neonato (DEHAENE, BERGMAN, *et al.*, 2017; HAAS, CALDWELL, *et al.*, 2012).

Os tocolíticos são fármacos que têm a propriedade de interromper ou diminuir as contrações uterinas e assim descontinuar, temporariamente, o trabalho de parto espontâneo. Este recurso permite que, por exemplo, a parturiente seja encaminhada a um serviço de maior complexidade em atendimento neonatal ou para que haja um prazo maior para a administração de esteroides que visam a maturação pulmonar do feto na tentativa de possibilitar uma melhor adaptação à vida extra-útero. (DEHAENE, BERGMAN, *et al.*, 2017; ADAMS, KINZLER, *et al.*, 2015; FOX, GELBER, *et al.*, 2008; DING, LUO, *et al.*, 2016).

Atualmente, várias classes medicamentosas são utilizadas com o fim de retardar um trabalho de parto prematuro espontâneo. Aquelas amplamente utilizadas incluem os betamiméticos, bloqueadores de canal de cálcio, antagonistas do

receptor de ocitocina, inibidores da síntese de prostaglandinas, óxido nítrico, sulfato de magnésio e progesterona (REINEBRANT, PILEGGI-CASTRO, *et al.*, 2014; HUI, LIU, *et al.*, 2007; BITTAR e ZUGAIB, 2009; SUHAG, SACCONI e BERGHELLA, 2015).

Por outro lado, determinar a melhor droga a ser empregada ainda é uma questão controversa. A escassez de evidências científicas satisfatórias inviabiliza a qualificação de um agente tocolítico como padrão-ouro. Os achados atuais são discutíveis sobre a superioridade de uma droga, em comparação a outra, acerca do conjunto: eficácia em atrasar o trabalho de parto e menor indução de efeitos deletérios para mãe e bebê (DE HEUS, MULDER e VISSER, 2010; DEHAENE, BERGMAN, *et al.*, 2017; WORLDWIDE ATOSIBAN VERSUS BETA-AGONISTS STUDY GROUP, 2001).

Outro ponto questionável é se os agentes tocolíticos devem ser utilizados apenas a curto prazo, quando são empregados por até 48 horas para prevenir o trabalho de parto agudo, ou se há vantagens relevantes na realização de métodos de tocolise de manutenção ou de repetição. As diretrizes internacionais, contudo, respaldam a utilização apenas nas primeiras 48 horas, uma vez que os achados ainda são inconclusivos após este período. Considerando-se também que o trabalho de parto prematuro e a rotura prematura de membranas ovulares são muitas vezes a causa e/ou consequência de estados inflamatórios e infecciosos que podem ser nocivos à mãe e ao bebê e, nessas condições, interromper o trabalho de parto pode ser ainda mais prejudicial (DEHAENE, BERGMAN, *et al.*, 2017; ROOS, SPAANDERMAN, *et al.*, 2013; PARRY, ROOS, *et al.*, 2014; PALACIO, RONZONI, *et al.*, 2016).

Pode-se dizer, então, que uma droga tocolítica ideal possui as seguintes características: ser efetiva em prolongar a gestação, possuir fácil administração e acarretar o mínimo de efeitos colaterais para a mãe e para o bebê (REINEBRANT, PILEGGI-CASTRO, *et al.*, 2014). Neste contexto, o objetivo desta revisão é resumir as evidências observadas acerca dos agentes tocolíticos de curto prazo usados nas situações de ameaça ou de trabalho de parto prematuro franco e tecer considerações sobre os efeitos adversos destas drogas para a mãe e o recém-nato e identificar quais delas mais se aproximam daquela dita como ideal.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Revisar os efeitos adversos decorrentes do uso de fármacos empregados na tocolise aguda de trabalhos de parto pré-termo.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as manifestações de efeitos adversos maternos, fetais, neonatais e pediátricos decorrentes do uso de agentes tocolíticos;

- Conhecer a segurança da tocolise nas opções de tratamentos atuais.

3. METODOLOGIA

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo constitui-se em uma revisão de literatura elaborada na Universidade Federal do Maranhão, entre os meses de setembro de 2017 a janeiro de 2018.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Artigos publicados de 2012 a 2018
- Artigos publicados em bases de dados Medline e Embase
- Artigos publicados em língua inglesa e portuguesa
- Estudos que utilizam os agentes tocolíticos como objeto central de estudo
- Gestantes do estudo em trabalho de parto prematuro espontâneo ou devido a ruptura prematura de membranas
- Gestações únicas ou múltiplas
- Artigos que obrigatoriamente documentem os eventos adversos decorrentes do uso de agentes tocolíticos

3.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Ensaio realizados em animais
- Estudos in vitro
- Estudos sobre tocolise de manutenção
- Agentes tocolíticos utilizados como fator secundário na pesquisa

3.4. COLETA DE DADOS

A identificação de registros foi desenvolvida através de buscas de artigos publicados de 2012 a 2017 nas bases de dados PubMed (MEDLINE) e ScienceDirect (EMBASE). As palavras-chave utilizadas foram “acute tocolysis”, “tocolysis and adverse effects”, “tocolysis not maintenance”. Inicialmente foram identificados 1778 artigos através da pesquisa em bancos de dados. Posteriormente foram incluídos 4 artigos encontradas através de pesquisa direcionada no PubMed sobre revisões de literatura com referência a tocólise aguda.

Durante a triagem, dos 1782 encontrados, 287 foram excluídos por tratarem-se de registros duplicados. Dos 1495 registros restantes, após leitura do abstract, 1352 foram excluídos sob uma ou mais das seguintes justificativas: Estudo publicado antes de 2012; fármaco não avaliado na atribuição de agente tocolítico; estudo em língua não inglesa; estudo in vitro; ensaio em animais; estudo avalia tocólise por mais de 48 horas.

Assim, 143 artigos foram lidos na íntegra e avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Neste processo, 89 artigos foram excluídos sob umas ou mais das seguintes justificativas: não documentou efeitos adversos decorrentes da tocólise; considerou tocólise de manutenção.

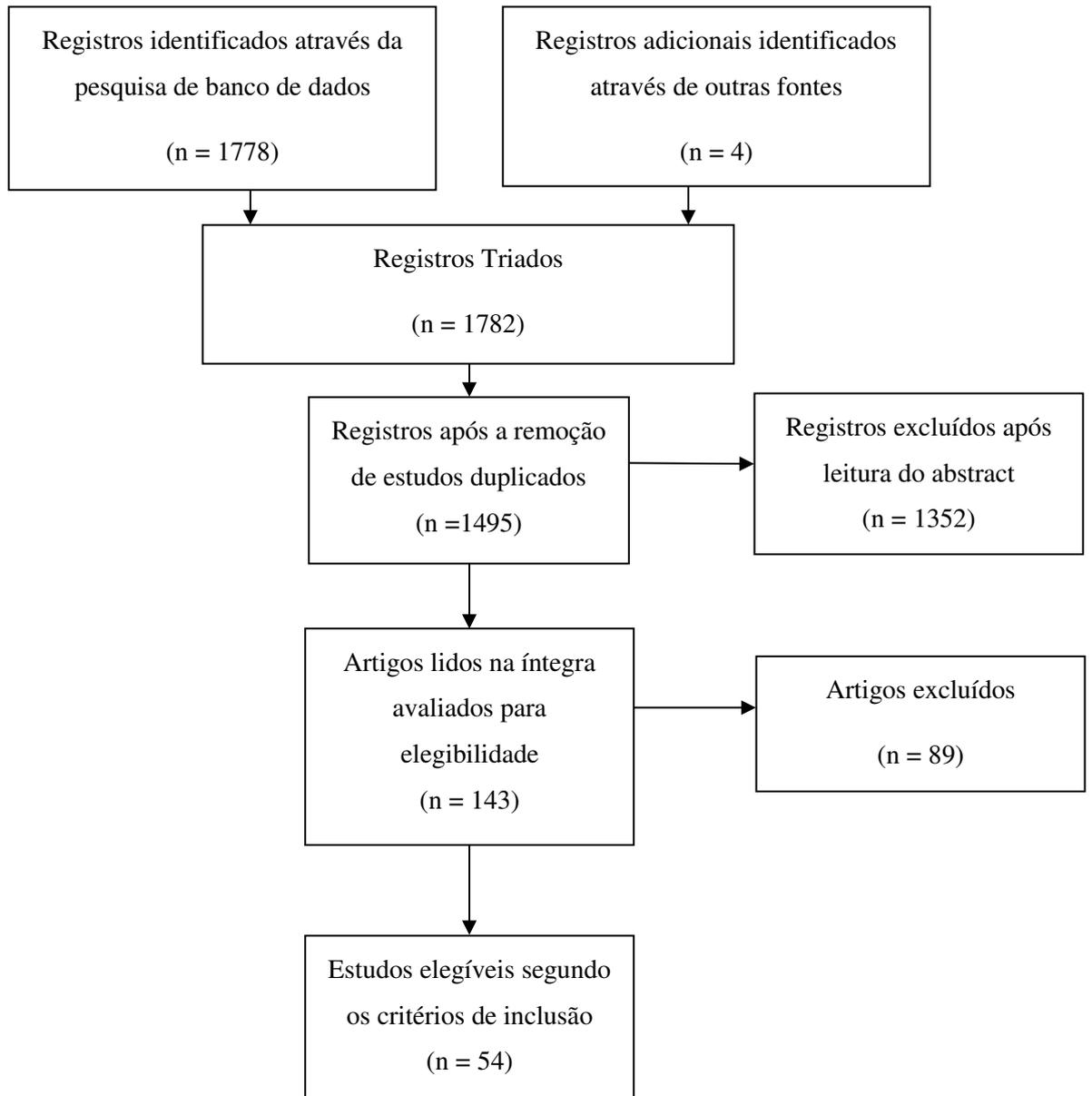
Por conseguinte, 54 artigos foram considerados elegíveis e selecionados para esta revisão de literatura.

Na introdução e discussão foram utilizados textos que, apesar de anteriores ao período referenciado, são considerados referências sobre o tema dado seu valor científico.



PRISMA 2009 Flow Diagram

- 1.1. Identificação
- 1.2. Triagem
- 1.3. Elegibilidade
- 1.4. Inclusão



3.5. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO

Depois de pré-selecionadas as referências, procedeu-se a uma avaliação mais detalhada acerca da sua adequação e relevância ao tema proposto, por meio de análise exploratória. Foram selecionadas inicialmente 85 referências, 4, entretanto, foram excluídas após leitura integral do artigo por não documentarem eventos adversos decorrentes da tocolise. No final, 81 artigos estavam de acordo com os critérios de inclusão, sendo que 19 eram estudos primários. A seguir, iniciou-se a leitura mais aprofundada e fichamento seletivo, com interpretação das informações obtidas e apuração dos dados pertinentes a serem incluídos no trabalho.

3.6. REDAÇÃO

Após ser finalizada a leitura, iniciou-se o processo de redação. As informações obtidas e interpretadas foram ordenadas e sumarizadas, de modo a produzir um material coerente e coeso, que respondesse à problemática proposta.

3.7. NORMATIZAÇÕES TÉCNICAS

A formatação contida neste trabalho obedece aos padrões técnicos estabelecidos pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

3.8. COMITÊ DE ÉTICA E CONFLITOS DE INTERESSE

O delineamento do presente estudo não demanda aprovação pelo comitê de ética e não estão presentes conflitos de interesse

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os efeitos adversos documentados nos últimos cinco anos variam de acordo com a classe medicamentosa utilizada na tocolise. Sabe-se que o uso de algumas medicações tem se estabelecido na prática médica, o que não tem sido acompanhado de um aumento satisfatório do conhecimento acerca da segurança de cada uma dessas drogas. As informações quanto aos riscos e ao real benefício do uso dessas medicações ainda são insuficientes para determinar a melhor droga que combine alta eficácia ao mínimo de adoecimento iatrogênico. O que inviabiliza a definição, por exemplo, de uma droga padrão-ouro na tocolise (VLIET, NIJMAN, *et al.*, 2016; KASHANIAN, ZAMEN e SHEIKHANSARI, 2014; REZK e SAYYED, 2015).

Alguns estudos demonstram que a tocolise ainda é bastante incompreendida e que alguns efeitos prejudiciais decorrentes dela podem não ter sido adequadamente identificados (DE HEUS, MOL, *et al.*, 2009). Um estudo de caso-controle analisou as características do nascimento e o risco de linfoma em crianças de 0 a 5 anos de idade. O estudo encontrou um aumento estimado em duas vezes no risco para qualquer linfoma em gestações de alto risco ou que necessitaram de tocolise. O estudo, entretanto, questiona se a realização da tocolise em si pode ser considerada um risco, ou serviria apenas como um indicador de trabalho de parto prematuro e que esta condição patológica estaria relacionada ao risco de linfoma. Além disso, as classes de medicações utilizadas na tocolise não foram especificadas no estudo, portanto não se pode inferir que uma droga em particular esteja associada com o desenvolvimento da doença (MARCOTTE e RITZ, 2014; MANUCK, 2016; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS, 2016).

Hofer, Jank *et al.*, 2013, em estudo retrospectivo de coorte verificou que a tocolise aguda foi associada a distúrbios fetais. O objetivo do estudo foi descrever os aspectos perinatais de neonatos com síndrome de aspiração Meconial de 1990 a 2010 e determinar os fatores de risco para a evolução severa da doença. A tocolise foi associada a maiores taxas de hipotensão arterial materna ($p < 0,001$), a qual teria associação com o desencadeamento de

distúrbios fetais. Em seus resultados, o estudo apontou tocólise aguda, distúrbios fetais e moderada a severa asfixia como fatores de risco para um prognóstico grave da Síndrome de Aspiração Meconial. A tocólise aguda, especialmente, teve uma associação alta com síndrome de aspiração meconial grave (HOFER, JANK, *et al.*, 2013).

O efeito da tocólise na evolução neonatal também foi avaliada em casos de ruptura prematura de membranas ovulares. Nestes casos, as diretrizes do Colégio Nacional de Ginecologistas e Obstetras Franceses recomendam que sejam empregados como tocolíticos os bloqueadores de canal de cálcio (nifedipino e nicardipino), os antagonistas do receptor de ocitocina (atosibano) e, embora raramente utilizados, os betamiméticos, como o salbutamol. Em análise secundária de um estudo de coorte populacional prospectivo, realizado na França, encontrou-se que não houve aumento de corioamnionite nas análises histológicas daquelas pacientes submetidas à tocólise, resultado que poderia indicar uma melhor evolução neonatal após RPMO. Após análise de sensibilidade, entretanto, não foi constatada associação entre a administração de agentes tocolíticos e as taxas de sobrevivência dos neonatos, sem morbidade grave, após alta hospitalar (LORTHE e GOFFINET, 2017).

4.1. Antagonista do Receptor de Ocitocina

A ocitocina é um peptídeo endógeno secretado pela hipófise de forma pulsátil. Além de seus efeitos neurofisiológicos, tem a propriedade de aumentar a captação intracelular de cálcio no miométrio e estimular contrações uterinas (SANBORN, KU, *et al.*, 2005).

A quantidade de receptores de ocitocina é relativamente baixa de 13-17 semanas de gestação, a partir de 37-41 semanas o número desses receptores pode aumentar em doze vezes, favorecendo a contração da musculatura lisa uterina (FUCHS, FUCHS, *et al.*, 1984).

Sabe-se que a expressão dos receptores de ocitocina é maximizada com o início do trabalho de parto, independentemente da idade gestacional. Em vista disso,

utilizar recursos que antagonizem este receptor, ainda que de forma semi-seletiva, poderia bloquear a excitabilidade uterina (YOUNGER, REITMAN e GALLOS, 2017).

Neste contexto, o atosibano, um antagonista reversível do receptor de ocitocina, tem sido objeto de estudo como agente tocolítico. Quando comparado a betamiméticos, obteve resultados similares em sua eficácia de prevenção do trabalho de parto prematuro, mas com risco significativamente menor para efeitos adversos maternos (FLENADY, REINEBRANT, *et al.*, 2014). Dentre os variados agentes tocolíticos, o atosibano foi também considerado aquele com melhor perfil de efeitos adversos maternos e fetais. (VAN VLIET, BOORMANS, *et al.*, 2014).

Há muitos dados indicando que o atosibano é bem tolerado por gestantes, tendo se sobressaído em estudos que compararam o antagonista de ocitocina com os betamiméticos (COOMARASAMY, KNOX, *et al.*, 2002; PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001) e mais recentemente apresentado perfil superior de efeitos adversos ao do nifedipino (ABRAMOVICI, CANTU e JENKINS, 2012; APPIAH-SAKYI e KONJE, 2015). Os principais efeitos maternos apresentados com o uso do atosibano foram náusea, vômito e cefaleia (ABRAMOVICI, CANTU e JENKINS, 2012).

Muitos ensaios humanos apontaram que o medicamento é bem tolerado também pelos fetos (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001). Não houve diferenças entre os efeitos colaterais do atosibano em relação a placebo (VAN VLIET, BOORMANS, *et al.*, 2014), apesar de estar interrogada sua associação a baixo risco de morte infantil até 12 meses (APPIAH-SAKYI e KONJE, 2015). O que se questiona, entretanto, é que as baixas taxas de mortalidade associadas ao atosibano possam decorrer da fragilidade dos ensaios randomizados, por não estratificarem com base na idade gestacional e devido a outros fatores de ambivalência (HAAS, BENJAMIN, *et al.*, 2014).

As repercussões do uso do atosibano foram comparadas com o uso do nifedipino em um estudo randomizado controlado multicêntrico na Holanda e Bélgica. Os efeitos colaterais e eventos adversos maternos foram similares com ambas medicações e não houve nenhuma manifestação materna severa no estudo. A

tocólise com nifedipino e atosibano resultou também em taxas similares nos resultados da evolução clínica dos neonatos. As manifestações neonatais mais graves foram displasia broncopulmonar, sepse, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e enterocolite netrotizante, contudo não houve associação direta com a utilização de tocólise (VLIET, NIJMAN, *et al.*, 2016).

Um relato de caso, entretanto, documentou a ocorrência de fibrilação atrial materna após uso subsequente das duas medicações. Uma gestante chinesa, em TPP com 33 semanas de gestação, foi submetida à tocólise com nifedipino e após 18 horas de sua administração, havendo reiniciado o trabalho de parto, recebeu atosibano intravenoso. Dentro de menos de 5 horas após a infusão de atosibano, a paciente apresentou arritmia cardíaca. Cheung, Li e Lee, 2013 sugeriu a possibilidade de que, na paciente estudada, o uso do atosibano poderia ter induzido a fibrilação atrial, considerando-se que o bloqueio dos receptores de ocitocina pelo atosibano foi responsável por abolir efeitos de pré-condicionamento cardíaco (ALIZADEH, FAGHIHI, *et al.*, 2011). Entretanto, questiona-se que o uso prévio de nifedipino poderia ter contribuído para tal efeito (CHEUNG, LI e LEE, 2013).

Outro antagonista da ocitocina, retosiban, foi testado em um estudo duplo-cego controlado por placebo. Devido as suas propriedades farmacológicas, capazes de descontinuar a contração uterina e assim inibir o mecanismo importante para a interrupção do sangramento no pós-parto, a hemorragia é um potencial efeito adverso. No estudo em questão, uma paciente apresentou hemorragia pós-parto tendo feito uso de retosiban. Houve fatores, no entanto, que impossibilitaram relacionar o evento à exposição ao retosiban, como, por exemplo, a história prévia de retenção placentária em gestações anteriores. Os efeitos adversos neonatais encontrados nesse estudo estavam associados a conhecidas complicações da prematuridade (THORNTON, VALENZUELA, *et al.*, 2017).

4.2. Bloqueador de Canal de Cálcio

Esta classe de medicação atua nos receptores de cálcio da membrana das células do miométrio, interferindo na transferência de íon cálcio do meio

extracelular para o intracelular e, assim, permitindo o relaxamento uterino (SIMHAN e CARITIS, 2007). Dentro desta classe, o nifedipino é uma das medicações mais comumente empregadas para a inibição de trabalho de parto prematuro (VIS, VAN BAAREN, *et al.*, 2015).

O nifedipino obteve bons resultados em ensaios que estabeleceram comparação com betamiméticos ou com sulfato de magnésio (ABRAMOVICI, CANTU e JENKINS, 2012). Possui resultados similares aos betamiméticos em sua eficácia como uterolítico, porém com resultados melhores em relação a menor número de morbidades neonatais graves e efeitos adversos maternos (YOUNGER, REITMAN e GALLOS, 2017). Há também indicações importantes de que o nifedipino possa ser não somente o mais seguro, mas também o mais efetivo dentre esses agentes tocolíticos (BITTAR e ZUGAIB, 2009; FLENADY, WOJCIESZEK, *et al.*, 2014).

Ao longo de seu uso na tocolise, os principais efeitos adversos maternos descritos foram aqueles relacionados ao seu potencial de vasodilatação. Desta forma, manifestações mais frequentes tratavam-se de pequenas a moderadas quedas da pressão arterial e/ou hipotensão com conseqüente taquicardia. Outros sintomas, geralmente moderados, foram cefaleia, náuseas, tonturas e palpitações (NIJMAN, VAN VLIET, *et al.*, 2016). Pryde, Besinger, *et al.*, 2001 reportou quadros severos, embora raros, de hipotensão materna grave com resultados não favoráveis para o feto, incluindo potencial morte fetal. Há evidências recentes, entretanto, de que o uso de nifedipino representa uma redução significativa de síndrome de desconforto respiratório, de enterocolite necrotizante, de hemorragia intraventricular, de icterícia e da admissão em UTI neonatal quando comparado a betamiméticos (ABRAMOVICI, CANTU e JENKINS, 2012; HARAM, MORTENSEN e MORRISON, 2014).

Eventos severos são considerados raros com essa classe de medicação, mas quando acontecem podem ser letais. A importância de conhecer tais eventos se dá no sentido de haver informação suficiente para a identificação de fatores de risco e, assim, para uma adequada indicação do uso dessa classe medicamentosa. Nos estudos atuais, alguns eventos severos foram descritos e questionou-se sua relação com o uso de bloqueadores de canal de cálcio na tocolise. Uma delas foi a ocorrência de taquicardia e hipotensão severa, não

responsiva à infusão agressiva de fluidos, decorrente do uso de nifedipino em gestante jovem com 24 semanas de gestação (KHOO e MATHUR, 2014). Houve também quatro ocorrências de edema pulmonar agudo após uso de nicardipino, outro bloqueador do canal de cálcio, em pacientes sem história prévia de afecções cardíacas. Complicação rara, mas que devido à severidade determinou a internação em unidade de terapia intensiva (SERENA, BEGOT, *et al.*, 2014).

Um ensaio clínico randomizado comparou o uso de sulfato de magnésio, nifedipino e indometacina. A incidência de hipotensão ($p=0,003$) e de taquicardia materna ($p=0,009$) foi maior entre as pacientes que receberam nifedipino (KLAUSER, BRIERY M.D., *et al.*, 2013). Um outro ensaio clínico randomizado comparando o uso de nifedipino e patch dérmico de nitroglicerina, encontrou a cefaleia como um sintoma comum às duas medicações, embora presente em apenas 5% das pacientes que fizeram uso de nitroglicerina e 6,66% nas que receberam nifedipino. Hipotensão novamente mostrou-se um efeito adverso nas pacientes em uso de nifedipino, encontrado em 23,33% das pacientes. Nenhum deles, entretanto, levou à bradicardia fetal ou materna na população estudada (KASHANIAN, ZAMEN e SHEIKHANSARI, 2014). Em um dos estudos, alguns quadros de hipotensão apresentadas pelas gestantes foi determinante para a descontinuação do tratamento. Nele avaliou-se o uso de nifedipino, terbutalina e salbutamol através de estudo observacional. Das 103 gestantes incluídas no estudo, 13 tiveram efeitos adversos intoleráveis e precisaram ter o tratamento descontinuado. Dentre elas, 5 pacientes estavam fazendo uso de nifedipino e apresentaram quadro de hipotensão. Outras 8 tiveram taquicardia/ dispneia materna ou taquicardia fetal em uso de terbutalina (KIATSUDA, THINKHAMROP e PRASERTCHAROENSUK, 2016).

Por outro lado, em algumas das pesquisas, a hipotensão não foi um sintoma relevante, com destaque para outros eventos adversos. Um ensaio clínico randomizado, avaliando mulheres com trabalho de parto prematuro entre 24 a 37 semanas, comparou o uso de nifedipino e sulfato de magnésio na tocolise. Apenas 6% das pacientes em uso de nifedipino apresentaram hipotensão e 8% apresentaram cefaleia (NIKBAKHT, MOGHADAM e GHANE'EE, 2014). Já no ensaio clínico randomizado de centro único que comparou o uso de nicorandil, um vasodilatador, com o nifedipino, demonstrou que as pacientes tratadas com

nifedipino tiveram probabilidade significativamente maior de apresentar cefaleia (70%, $p < 0,001$) e palpitações (65%, $p < 0,05$). Em contrapartida, aquelas tratadas com nicorandil tinham chances significativas ($p < 0,001$) de evoluir com náusea e vômito (presente em 60% das pacientes), taquicardia materna (55%) e taquicardia fetal (30%) quando comparadas àquelas que receberam nifedipino. O estudo não encontrou, entretanto, diferenças significativas entre os dois grupos no que se refere à evolução neonatal (REZK e SAYYED, 2015).

Pouco foi relatado a respeito dos eventos adversos fetais/neonatais consequentes ao uso do nifedipino nos últimos cinco anos. Uma questão levantada e ainda bastante discutida é o potencial que o nifedipino teria em ser um dos agentes, na cadeia multifatorial, para a persistência do canal arterial (HAMRICK e HANSMANN, 2010; MCGUIRL, ARZUAGA e LEE, 2012). Nesse contexto, McGuirl, Arzuaga e Lee, 2012 conduziram um estudo caso-controle, realizado com recém-nascidos de extremo baixo peso, cujas mães haviam sido submetidas à tocolise apenas com nifedipino, e sugeriu que a exposição durante a gestação ao nifedipino não induziu a persistência do canal arterial na população estudada.

4.3. Sulfato de Magnésio

O mecanismo do sulfato de magnésio não é completamente conhecido. Acredita-se que o sulfato de magnésio, ao modular a absorção, ligação e distribuição do cálcio nas células musculares, age reduzindo a frequência das contrações da musculatura lisa e, conseqüentemente, poderia minimizar o desempenho das contrações uterinas (HAN, CROWTHER e MOORE, 2013) (NIJMAN, VAN VLIET, *et al.*, 2016).

O sulfato de magnésio teve uma aceitação inicial bastante controversa, mas devido a publicações convincentes de ensaios clínicos randomizados demonstrando sua eficácia e superioridade como profilático em casos de pré-eclâmpsia, o $MgSO_4$ venoso ganhou bastante espaço e notoriedade na prática obstétrica (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001; DOYLE, CROWTHER, *et al.*, 2009).

Em relação a sua eficácia na tocolise, há poucas evidências que evidenciam a contribuição do MgSO₄ na redução de incidência de nascimentos pré-termo (NAVATHE e BERGHELLA, 2016). Em uma revisão Cochrane de 2010, o sulfato de magnésio, quando comparado a placebo, não apresentou diferenças significativas em prevenir trabalhos de parto prematuro (HAN, CROWTHER e MOORE , 2013). Em uma revisão sistemática de 2014, a incidência de nascimentos pré-termo foi similar entre mulheres tratadas com sulfato de magnésio e não tratadas com tocolíticos (CROWTHER , BROWN, *et al.*, 2014).

Como o sulfato de magnésio ultrapassa facilmente a barreira placentária, uma grande preocupação reside em seus efeitos para o feto/neonato (DE JESUS , SOOD, *et al.*, 2015). Vários estudos questionaram a segurança do uso de MgSO₄. Os efeitos fetais/neonatais foram descritos como distúrbio respiratório, letargia transitória neonatal, hipotonia muitas vezes profunda, achados de troponinas elevadas (demonstrando injúria cardíaca) e mortalidade dose-dependente (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001; NAVATHE e BERGHELLA, 2016).

Recentemente, há duas análises secundárias de um ensaio clínico randomizado avaliando a evolução neonatal após exposição a sulfato de magnésio durante a gestação. A população do ensaio randomizado incluiu mulheres em risco iminente de trabalho de parto prematuro, em gestações entre 24 e 31 semanas, randomizadas para receber MgSO₄ venoso ou placebo. Uma das análises encontrou que a concentração de magnésio em sangue coletado do cordão umbilical não estava associada a maior necessidade de ressuscitação de neonatos na sala de parto (JOHNSON, MAPP, *et al.*, 2012). Uma segunda análise demonstrou que não há diferenças, estatisticamente significantes, entre o grupo que recebeu MgSO₄ e o grupo placebo nos resultados de escala de Apgar <7 nos primeiros 5 minutos; administração de oxigênio; intubação; compressões torácicas; hipotensão com necessidade de vasopressores e/ou hipotonicidade generalizada nos neonatos, demonstrando que o sulfato de magnésio não tem efeito imediato na evolução neonatal ou nos esforços para sua ressuscitação (DRASSINOWER, FRIEDMAN, *et al.*, 2015).

Uma questão ainda pouco esclarecida trata-se da hipótese de neuroproteção do sulfato de magnésio, um benefício secundário que estaria relacionado à

exposição pré-natal ao MgSO₄ e que poderia reduzir taxas de paralisia cerebral (ABRAMOVICI, CANTU e JENKINS, 2012; CHANG, 2015; DOYLE, ANDERSON, *et al.*, 2014). Um dos estudos que pretendeu verificar os benefícios fetais do sulfato de magnésio foi o MagNET, conduzido por Mittendorf, Covert, *et al.*, 1997. Antes que pudesse ser concluído, entretanto, esse ensaio clínico randomizado precisou ser interrompido, devido à excessiva mortalidade pediátrica após uso do MgSO₄ como tocolítico, o que posteriormente se verificou estar relacionado às altas dosagens de MgSO₄ (com infusão de 2 a 4g por hora). Novas análises acerca do estudo MagNET foram realizadas e, apesar de inconclusivas, sugeriram, curiosamente, que os neonatos sobreviventes à exposição em altas doses ao MgSO₄ apresentaram taxas reduzidas de paralisia cerebral (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001).

Um recente estudo caso-controle avaliou neonatos expostos a sulfato de magnésio devido à pré-eclâmpsia ou à tocolise e que nasceram com idade gestacional entre 26 a 34 semanas. Embora concentrações elevadas de sulfato de magnésio possam permanecer por até sete dias na circulação neonatal, e pouco se conheça sobre seus efeitos nesta população, o estudo não demonstrou correlação entre os níveis de MgSO₄ no cordão umbilical e doppler da artéria cerebral média em qualquer dos grupos (IMAMOGLU, GURSOY e OVALI, 2014).

Efeitos colaterais maternos decorrentes do uso de MgSO₄, foram descritos na revisão de Pryde, Besinger, *et al.*, 2001, dentre eles: edema pulmonar, íleo paralítico e hipocalcemia. Em combinação com a ritodrina, pode ainda provocar eventos maternos temerários como dor torácica e alterações no eletrocardiograma sugestivas de isquemia (BLUMENFELD e LYELL, 2009). Atualmente, edema pulmonar e parada cardíaca maternos continuam sendo descritos na literatura dentre os eventos adversos críticos decorrentes do uso do sulfato de magnésio (NAVATHE e BERGHELLA, 2016; KLAUSER, BRIERY M.D., *et al.*, 2013).

A segurança do MgSO₄ permanece ainda uma questão controversa, motivo para alguns estudiosos solicitarem não somente que esse deixe de ser empregado como droga de primeira-linha, mas também que seja suspenso seu uso como agente tocolítico (HARAM, MORTENSEN e MORRISON, 2014).

4.4. Betamiméticos

Os betamiméticos têm sido utilizados desde meados de 1980. Os principais representantes são terbutalina, salbutamol, ritodrina e hexoprenalina. Hoje a ritodrina é um importante representante dessa classe na tocolise, sua atuação reside na diminuição de concentração do AMP cíclico, facilitando o relaxamento uterino (LÓPEZ, 2007).

Uma grande preocupação acerca do uso de betamiméticos, incluindo aqueles seletivos para receptores beta 2 adrenérgicos, é seu potencial de aumentar a morbidade materna (SMITH, DEVANE, *et al.*, 2009). Apesar de a ritodrina ter sido a única droga aprovada pela FDA para tocolise, a medicação foi retirada do mercado nos EUA devido a raros, porém potencialmente fatais, efeitos maternos como dor torácica, arritmias cardíacas e edema pulmonar (YOUNGER, REITMAN e GALLOS, 2017).

Ensaio randomizados controlados mostram que a ritodrina é mais efetiva em retardar o trabalho de parto prematuro por 48 horas que placebo (NEILSON, WEST e DOWSWELL, 2014). Devido a sua ação também sobre os receptores beta 1, causam aumento do débito cardíaco (frequentemente 50% maior que o débito, já aumentado fisiologicamente, em uma gestação normal). Por outro lado, devido a sua ação sobre os receptores beta 2, estimulam a liberação de aldosterona e diminui a pressão osmótica do plasma. A combinação desses efeitos pode culminar em arritmia cardíaca, edema pulmonar e também, porém raramente, em isquemia cardíaca. Além disso, há relatos de outros efeitos como cetoacidose, hipocalcemia, ataque isquêmico transitório e íleo paralítico (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001).

A terbutalina, outro betamimético, ganhou espaço na prática médica, mas com contínuos relatos que a associavam a sérios efeitos adversos maternos. Em 2011, a FDA publicou advertências desaconselhando seu uso por mais de 48 horas devido a sua associação com problemas maternos cardíacos e morte (FDA, 2011). Esses dados sugerem que para evitar os efeitos maternos mais

significativos é importante que se obedeça a restrição de não ultrapassar as 48 horas na administração de terbutalina.

Em sua revisão, Blumenfeld e Lyell, 2009 complementarmente descreveram irritabilidade uterina, nervosismo e hiperglicemia como sintomas relacionados aos betamiméticos. A terapia com betamiméticos quando comparada a placebo foi associada à resultados com mais efeitos adversos (VAN VLIET, BOORMANS, *et al.*, 2014), especialmente se for feito uso em combinação (HARAM, MORTENSEN e MORRISON, 2014).

Todos os agentes betamiméticos atravessam a placenta e podem produzir os mesmos efeitos maternos descritos. O efeito adverso fetal, contudo, mais comumente registrado na literatura foi taquicardia produzida pela ação direta sobre os receptores beta 1 (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001). Em estudos recentes, encontrou-se que o uso de betamiméticos não teve impacto significativo na redução de morte perinatal ou neonatal, de síndrome de desconforto respiratório, de paralisia cerebral e de enterite necrotizante (HARAM, MORTENSEN e MORRISON, 2014). Haas, Benjamin, *et al.*, 2014 investigou o potencial dos betamiméticos de aumentar o risco de hemorragia intraventricular neonatal, mas não obteve definições precisas (HAAS, BENJAMIN, *et al.*, 2014).

4.5. Inibidores da COX

Acredita-se que as prostaglandinas atuem aumentando a contração uterina, ao promover o aumento da concentração de cálcio intracelular. Tem-se ainda que COX 1 e 2 são enzimas essenciais para converter o ácido aracdônico em prostaglandinas. (LÓPEZ, 2007)

Um dos inibidores não específicos de COX, utilizado na tocolise, é a indometacina. Estudos e recentes metanálises a apontaram como um eficiente agente tocolítico, com resultados significativos em retardar o nascimento prematuro, quando comparado a placebo (REINEBRANT, PILEGGI-CASTRO ,

et al., 2015; WORLDWIDE ATOSIBAN VERSUS BETA-AGONISTS STUDY GROUP, 2001).

Os efeitos adversos maternos conhecidos raramente se manifestavam com eventos severos (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001; KING, FLENADY, *et al.*, 2005). Quando comparados a outros agentes tocolíticos, frequentemente foram considerados superiores, produzindo efeitos adversos maternos mínimos (ABRAMOVICI, CANTU e JENKINS, 2012). Comparado ao betamimético ritodrina, por exemplo, apresentou eficácia semelhante com menos efeitos colaterais maternos (APPIAH-SAKYI e KONJE, 2015). As complicações mais comuns foram eventos gastrointestinais como exacerbação da sintomatologia de úlcera péptica pré-existente ou gastrite em mulheres susceptíveis sem doença gastrointestinal prévia (NIJMAN, VAN VLIET, *et al.*, 2016). Quando em administração retal, foram comuns eventos como proctite associada a hematoquezia (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001).

Em relação aos efeitos fetais, um dos primeiros relatos decorrentes do uso de indometacina foi oligúria, seguido por inúmeros incidentes semelhantes (PRYDE, BESINGER, *et al.*, 2001). Outros efeitos encontrados em alguns estudos foram enterocolite necrotizante, leucomalácia, persistência do canal arterial, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, e, especialmente, oligodrâmio enquanto que, distintivamente, estudos semelhantes não encontraram aumento dessas manifestações com o uso de indometacina (HAMMERS, SANCHEZ-RAMOS e KAUNITZ, 2015). Atualmente sabe-se que quando utilizado por menos de 48 horas, a incidência de oligodrâmio é baixa (ABRAMOVICI, CANTU e JENKINS, 2012). Em sua revisão, Appiah-Sakyi e Konje, 2015 não encontraram diferenças na evolução neonatal em relação a síndrome desconforto respiratório, oclusão prematura do canal arterial e hipertensão pulmonar persistente em neonatos quando em comparação da indometacina com placebo. Os achados até então são discrepantes e pouco conclusivos, todavia propõe-se que sejam utilizados na prática médica somente após as 34 semanas de gestação (BLUMENFELD e LYELL, 2009).

4.6. Nitroglicerina

O óxido nítrico (NO) é uma molécula, presente no miométrio, com propriedades vasodilatadoras. O aumento de sua produção no útero está diretamente relacionado à magnitude do relaxamento uterino (LÓPEZ, 2007). Estes efeitos miorreaxantes podem ser potencializados com a adição exógena de nitroglicerina, uma vez que esta estimula a liberação de NO, induzindo o relaxamento cérvico-uterino e da musculatura lisa uterina (YOUNG, 2007).

Outra apresentação utilizada é a nitroglicerina transdérmica, mas ainda com necessidade de maiores estudos. Seu efeito como tocolítico foi similar ao da ritodrina, tendo sido associada a melhores resultados, quando comparado a placebo, em postergar o nascimento por 48 horas (YOUNGER, REITMAN e GALLOS, 2017).

Os resultados de sua eficácia, todavia, são conflitantes com efeitos colaterais maternos pouco toleráveis. Na evolução neonatal houve redução estatisticamente significativa da morbidade e da mortalidade (HARAM, MORTENSEN e MORRISON, 2014; DUCKITT, THORNTON , *et al.*, 2014).

Um estudo recente avaliou o uso de patch dérmico de nitroglicerina. Tratou-se de um ensaio clínico randomizado controlado cego. Apesar de pouca diferença na incidência de complicações entre o grupo placebo e o grupo em uso de nitroglicerina, apenas a apresentação de cefaleia mostrou-se com valores estatisticamente significantes ($p=0,007$), estando presente em 14 pacientes de 84 que foram incluídas nesse estudo. Outras complicações como palpitações, náuseas e irritação na pele não diferiram dos resultados encontrados no grupo de placebo (NANKALI, JAMSHIDI e REZAEI, 2014).

5. CONCLUSÃO

Os fármacos mais comumente empregados são os bloqueadores de canal de cálcio, os betamiméticos, o sulfato de magnésio, inibidores da ciclo-oxigenase e os antagonistas da ocitocina. Todos variam quanto a sua eficácia em prorrogar ou interromper o trabalho de parto prematuro, mas uma de suas principais heterogeneidades residem nos efeitos adversos que eles podem ocasionar, variando quanto à gravidade e à tolerabilidade de seus efeitos.

Diante do exposto, existe a necessidade de mais estudos que embasem e fundamentem não apenas a efetividade dos tocolíticos, delineando suas vantagens e benefícios, mas também seus riscos. Para que, assim, se conheça a segurança do binômio mãe-criança quanto à exposição aos agentes tocolíticos.

Faz se necessário também a execução de mais estudos com o intuito de elucidar a fisiopatologia do trabalho de parto prematuro, para que, através desse conhecimento, possa se desenvolver ferramentas mais favoráveis de abordagem diante de trabalho de parto pré-termo.

REFERÊNCIAS

ABRAMOVICI, A.; CANTU, J.; JENKINS, S. M. Tocolytic Therapy for Acute Preterm Labor. **Obstetrics & Gynecology Clinics of North America**, Birmingham, v. 39, n. 1, p. 77-87, Março 2012. ISSN 10.1016/j.ogc.2011.12.003.

ADAMS, M. T. et al. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 212, n. 645, p. 1-4, Maio 2015. ISSN 10.1016/j.ajog.2014.11.021.

ALIZADEH, A. M. et al. Role of endogenous oxytocin in cardiac ischemic preconditioning. **Regulatory Peptides**, v. 167, n. 1, p. 86-90, Fevereiro 2011. ISSN 10.1016/j.regpep.2010.11.004.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Periviable Birth. **Obstetrics & Gynecology**, v. 130, n. 4, p. 187-, Outubro 2017.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS' COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS—OBSTETRICS. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124, n. 4, p. 155-164, Outubro 2016. ISSN 10.1097/AOG.0000000000001711.

APPIAH-SAKYI, ; KONJE, C. Prevention of preterm labour. **Gynaecology and Reproductive Medicine Obstetrics**, v. 25, n. 9, 2015.

BITTAR, R. E.; ZUGAIB, M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 8, p. 415-422, Agosto 2009. ISSN <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032009000800008>.

BLUMENFELD, Y. J.; LYELL, D. J. Prematurity prevention: the role of acute tocolysis. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, Stanford, v. 21, p. 136-141, 2009. ISSN 10.1097/GCO.0b013e3283292455.

CHANG, E. Preterm birth and the role of neuroprotection. **The BMJ**, Janeiro 2015. ISSN <https://doi.org/10.1136/bmj.g6661>.

CHEUNG, C. S.-Y.; LI, T. K.-T.; LEE, C.-P. Maternal atrial fibrillation after sequential use of nifedipine and atosiban for treatment of preterm labor: case

report. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Irlanda, v. 166, n. 2, p. 229-232, Fevereiro 2013. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.027>.

COOMARASAMY, A. et al. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review. **Medical Science Monitor**, v. 11, n. 8, 2002.

COOMARASAMY, A. et al. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review. **Medical Science Monitor**, Birmingham, v. 8, n. 11, p. 268-273, Novembro 2002. ISSN 12444392.

CROWTHER , C. A. et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 15, n. 8, Agosto 2014. ISSN 10.1002/14651858.CD001060.pub2.

DE HEUS, R. et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. **The BMJ**, v. 338, Março 2009. ISSN <https://doi.org/10.1136/bmj.b744>.

DE HEUS, R.; MULDER, E. J.; VISSER, G. H. Management of preterm labor: atosiban or nifedipine? **International Journal of Women's Health**, v. 2, p. 137-142, Agosto 2010. ISSN PMC2971730.

DE JESUS , L. C. et al. Antenatal magnesium sulfate exposure and acute cardiorespiratory events in preterm infants. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 212, n. 94, p. 1-7, 2015.

DEHAENE, I. et al. Maintaining and repeating tocolysis: a reflection on evidence. **Seminars in Perinatology**, v. 41, n. 8, p. 468-476, Dezembro 2017. ISSN [10.1053/j.semperi.2017.08.005](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.005).

DING, M.-X. et al. Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysis after arrested preterm labour: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. **Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 55, n. 3, p. 399-404, Junho 2016. ISSN [10.1016/j.tjog.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.07.005).

DOYLE, L. et al. School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo. **Journal of the American Medical Association**, v. 14, n. 13, p. 1105-1113, 2014.

DOYLE, L. W. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Janeiro 2009. ISSN 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

DRASSINOWER, D. et al. Does magnesium exposure affect neonatal resuscitation? **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 213, n. 3, p. 424, Setembro 2015. ISSN 10.1016/j.ajog.2015.05.052.

DUCKITT, K. et al. Nitric oxide donors for treating preterm labour. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 5, Maio 2014. ISSN 10.1002/14651858.CD002860.pub2.

ENKIN, M. et al. Preterm labour. A guide to effective care in pregnancy and childbirth. **Oxford University Press**, Oxford, n. 3, p. 211-225, Junho 2000. ISSN 10.1093/med/9780192631732.001.0001.

FDA. FDA Drug Safety Communication: New warnings. **U.S. Food & Drug Administration**, 2011. Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm>>. Acesso em: 29/01/2018 janeiro 2018.

FLENADY, V. et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, n. 6, Junho 2014. ISSN 10.1002/14651858.CD002255.pub2.

FLENADY, V. et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, Junho 2014. ISSN 10.1002/14651858.CD004452.pub3.

FOX, S. N. et al. Contemporary Practice Patterns and Beliefs Regarding Tocolysis Among U.S. Maternal–Fetal Medicine Specialists. **Obstetrics & Gynecology**, v. 112, n. 1, p. 42-47, Julho 2008. ISSN 10.1097/AOG.0b013e318176158e.

FUCHS, A. R. et al. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 150, n. 6, p. 734-741, Novembro 1984. ISSN PMID: 6093538.

HAAS, D. M. et al. Short-term tocolytics for preterm delivery – current perspectives. **International Journal of Women’s Health**, v. 27, n. 6, p. 343-349, Março 2014. ISSN 10.2147/IJWH.S44048.

HAAS, M. D. et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. **British Medical Journal**, Indianapolis, v. 345, n. 6226, Outubro 2012. ISSN <https://doi.org/10.1136/bmj.e6226>.

HAMMERS , A.; SANCHEZ-RAMOS , L.; KAUNITZ , A. M. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis, v. 212, n. 4, p. 505-513, Abril 2015. ISSN 10.1016/j.ajog.2014.10.1091.

HAMRICK, S. E.; HANSMANN, G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. **Journal of Pediatrics**, v. 125, n. 5, p. 1020-1030, Maio 2010. ISSN 10.1542/peds.2009-3506.

HAN, S.; CROWTHER , C. A.; MOORE , V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 5, 2013. ISSN 1469493X.

HARAM, ; MORTENSEN, J. H. S.; MORRISON, C. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. **The Journal of Maternal- Fetal & Neonatal Medicine**, v. 28, n. 4, p. 371-378, Março 2014. ISSN 10.3109/14767058.2014.918095.

HOFER, N. et al. Meconium aspiration syndrome - a 21-years' experience from tertiary care center and analysis of risk factors for predicting disease severity. **Klinische Padiatrie** , v. 225, p. 383-388, 2013.

HUI, D. et al. Preterm labour and birth: a survey of clinical practice regarding use of tocolytics, antenatal corticosteroids, and progesterone. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 29, n. 2, p. 117-124, Fevereiro 2007. ISSN 10.1016/S1701-2163(16)32384-2.

IMAMOGLU, E.; GURSOY, T.; OVALI, F. Effects of antenatal magnesium sulfate treatment on cerebral blood flow velocities in preterm neonates. **Journal of Perinatology**, v. 34, n. 3, p. 192-196, Março 2014. ISSN 10.1038/jp.2013.182.

JOHNSON, L. H. et al. Association of cord blood magnesium concentration and neonatal resuscitation. **The Journal of Pediatrics**, v. 160, n. 4, p. 573-577, Abril 2012. ISSN 10.1016/j.jpeds.2011.09.016.

KASHANIAN, M.; ZAMEN, Z.; SHEIKHANSARI, N. Comparison between nitroglycerin dermal patch and nifedipine for treatment of preterm labor. **Journal of Perinatology**, v. 34, n. 9, p. 683-687, Setembro 2014. ISSN 10.1038/jp.2014.77.

KHOO, F.; MATHUR, M. Severe resistant maternal hypotension following tocolysis with nifedipine. **BMJ Case Reports**, Singapura, Dezembro 2014. ISSN 10.1136/bcr-2014-208059.

KIATSUDA, D.; THINKHAMROP, J.; PRASERTCHAROENSUK, W. Success rate in preterm uterine contraction inhibition with tocolytic agents in a tertiary care center. **International Journal of Women's Health**, v. 15, n. 8, p. 663-667, Novembro 2016. ISSN 10.2147/IJWH.S122781.

KING, J. et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Abril 2005. ISSN 10.1002/14651858.CD001992.pub2.

KLAUSER, C. K. et al. A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 27, n. 8, p. 801-806, Maio 2013. ISSN 10.3109/14767058.2013.847416.

LÓPEZ, B. A. The regulation of uterine relaxation. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, Junho 2007. ISSN 10.1016/j.semcdb.2007.05.002.

LORTHE, E.; GOFFINET, F. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 217, n. 2, p. 212, Agosto 2017. ISSN 10.1016/j.ajog.2017.08.001.

MANUCK, T. A. Pharmacogenomics of Preterm Birth Prevention and Treatment: A Review. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 123, n. 3, p. 368-375, February 2016. ISSN 10.1111/1471-0528.13744.

MARCOTTE, E. L.; RITZ, B. Birth characteristics and risk of lymphoma in young children. **The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention**, v. 38, n. 1, p. 48-55, Fevereiro 2014. ISSN 10.1016/j.canep.2013.11.005.

MCGUIRL, J.; ARZUAGA, B.; LEE, B. H. Antenatal calcium channel blocker exposure and subsequent patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants. **Pediatric Cardiology**, v. 33, n. 1, p. 60-64, Janeiro 2012. ISSN 10.1007/s00246-011-0082-x.

MCNAMARA, H.; CROWTHER, C.; BROWN, J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. **Cochrane Database Systematic Review**, n. 12, Dezembro 2015. ISSN 10.1002/14651858.CD011200.pub2.

MITTENDORF, R. et al. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? **The Lancet**, v. 350, n. 9090, p. 1517-1518, Novembro 1997.

NANKALI, A.; JAMSHIDI, P. K.; REZAEI, M. The effects of glyceryl trinitrate patch on the treatment of preterm labor: a single-blind randomized clinical trial. **Journal of Reproduction & Infertility**, v. 15, n. 2, p. 71-77, Abril 2014. ISSN 24918079.

NAVATHE, R.; BERGHELLA, V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? **American Journal of Perinatology**, v. 33, n. 2, p. 229-235, Fevereiro 2016. ISSN 10.1055/s-0035-1571147.

NEILSON, J. P.; WEST, H. M.; DOWSWELL, T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Liverpool, n. 2, Fevereiro 2014. ISSN 10.1002/14651858.CD004352.pub3.

NIJMAN, T. A. et al. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 21, n. 2, p. 121-128, Abril 2016. ISSN 10.1016/j.siny.2016.01.004.

NIKBAKHT, R.; MOGHADAM, M. T.; GHANE'EE, H. Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: a randomised clinical trial. **Iranian**

Journal of Reproductive Medicine, v. 12, n. 2, p. 145-150, Fevereiro 2014.
ISSN PMC4009567.

OMS. [S.l.]. 1992.

OMS. Maternal, newborn, child and adolescent health. **World Health Organization**, 2012. Disponível em:
<http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/>
. Acesso em: 2 fevereiro 2018.

OMS. **World Health Organization**, 2017. Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>>. Acesso em: 1 Fevereiro 2018.

PALACIO, M. et al. Progestogens as Maintenance Treatment in Arrested Preterm Labor. **Obstetrics & Gynecology**, v. 128, n. 5, p. 989 - 1000, November 2016.
ISSN 10.1097/AOG.0000000000001676.

PARRY, E. et al. The NIFTY study: a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin-positive women in threatened preterm labour. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 54, n. 3, p. 231-236, Junho 2014.
ISSN 10.1111/ajog.12179.

PRYDE, P. G. et al. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. **Seminars in Perinatology**, v. 25, n. 5, p. 316-340, October 2001. ISSN 11707019.

REINEBRANT, H. E. et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, Junho 2015.
ISSN 10.1002/14651858.CD001992.pub3.

REINEBRANT, H. et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. **Seminars in Perinatology**, v. 25, n. 5, p. 316-340, Outubro 2014. ISSN 11707019.

REZK, M.; SAYYED, T. Nicorandil vs nifedipine for the treatment of preterm labour: a randomized clinical trial. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 195, p. 27-30, Dezembro 2015.
ISSN 10.1016/j.ejogrb.2015.09.038.

ROOS, C. et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 309, n. 1, p. 41-47, 2013. ISSN 10.1001/jama.2012.153817.

SANBORN, B. M. et al. Molecular signaling through G-protein-coupled receptors and the control of intracellular calcium in myometrium. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, v. 12, n. 7, p. 479-487, Outubro 2005. ISSN 10.1016/j.jsjg.2005.07.002.

SERENA, C. et al. Nicardipine- induced acute pulmonary edema: a rare but severe complication of tocolysis. **Case Reports of Critical Care**, v. 2014, Agosto 2014. ISSN <http://dx.doi.org/10.1155/2014/242703>.

SIMHAN, H. N.; CARITIS, S. N. Prevention of preterm delivery. **The New England Journal of Medicine** , v. 357, n. 5, p. 477-487, Agosto 2007. ISSN 10.1056/NEJMra050435.

SMITH, V. et al. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 142, n. 1, p. 3-11, Janeiro 2009. ISSN 10.1016/j.ejogrb.2008.09.008.

SUHAG, A.; SACCONI, G.; BERGHELLA, V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metanalysis of randomized trials. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 213, n. 4, p. 479-487, Outubro 2015. ISSN 10.1016/j.ajog.2015.03.031.

THORNTON, S. et al. Treatment of spontaneous preterm labour with retosiban: a phase II pilot dose-ranging study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 10, p. 2283-2291, Outubro 2017. ISSN 10.1111/bcp.13336.

VAN VLIET, O. G. et al. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, Holanda, v. 15, n. 6, p. 787-797, 2014. ISSN 10.1517/14656566.2014.889684.

VIS, J. Y. et al. Randomized comparison of nifedipine and placebo in fibronectin-negative women with symptoms of preterm labor and a short cervix (APOSTEL-I

Trial). **American Journal of Perinatology**, v. 32, n. 5, p. 451-460, Abril 2015. ISSN 10.1055/s-0034-1390346.

VLIET, E. O. G. V. et al. Nifedipine versus atosiban for treated preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2117 - 2124, Maio 2016. ISSN [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00548-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00548-1).

VLIET, E. O. G. V. et al. Nifedipine versus atosiban for treated preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. **The Lancet**, 2016.

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: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 108, n. 2, p. 133-142, Fevereiro 2001. ISSN 11236112.

YOUNG, R. C. Myocytes, myometrium, and uterine contractions. **Annals of the New York Academy of Sciences** , v. 1101, p. 72-84, Abril 2007. ISSN 10.1196/annals.1389.038.

YOUNGER, J. D.; REITMAN, E.; GALLOS, G. Tocolysis: Present and future treatment options. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 41, n. 8, p. 493-504, Dezembro 2017. ISSN 10.1053/j.semperi.2017.08.008.