

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Fabiane Pinto Mastalir

**Avaliação da Dopplerfluxometria da
circulação fetal e placentária de
gestantes que utilizam nifedipina para
sedação de trabalho de parto pré-
termo.**

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2014

Fabiane Pinto Mastalir

**Avaliação da Dopplerfluxometria da
circulação fetal e placentária de
gestantes que utilizam nifedipina para
sedação de trabalho de parto pré-
termo.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Mirela Foresti Jimenez
Coorientadora: Dra. Patrícia El Beitune

**Porto Alegre
2014**

Dedico este trabalho aos meus amados pais, Marilda e Antonio,

Aos meus queridos irmãos, Fábio e Joseane,

Ao meu amado esposo, Eduardo e

As minhas maravilhosas filhas Eduarda e Elena

Um bom professor ensina;

Um ótimo professor educa;

Um verdadeiro Mestre inspira!

Muito obrigado a todos os Mestres que me inspiraram a chegar até aqui.

Especial agradecimento aos Mestres Prof^ª Dr^ª Mirela Foresti Jimenez

e Prof^ª Dr^ª Patricia El Beitune

Agradeço também às Instituições que me acolheram, Santa Casa de Porto Alegre

e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Finalmente,

Muito obrigado aos pacientes, foco principal de nossa atividade médica.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	6
1. Resumo.....	7
2. Base teórica	10
2.1. Introdução.....	10
2.2. Trabalho de parto pré-termo – Aspectos Gerais	11
2.3. Bloqueadores dos canais da cálcio e tocolise uterina.....	12
2.4. Nifedipina – efeitos maternos e fetais.....	14
2.5. Nifedipina – Dopplerfluxometria da circulação fetal e placentária.....	15
2.6. Betametasona e Doppler.....	16
2.7considerações éticas.....	17
3. Justificativas.....	18
4. Objetivos.....	19
4.1. Objetivo Principal.....	19
4.2. Objetivos Secundários.....	19
5.Referências Bibliográficas	21
6. Artigo versão em inglês: Doppler assessment of the fetal and placental circulation in pregnant women using nifedipine therapy for preterm labor.....	23
7. Considerações finais.....	41
8. Anexos.....	42

Lista de abreviaturas utilizadas

IR: índice de resistência

IP: índice de pulsatilidade

IMC: índice de massa corporal

IG: idade gestacional

DBP: diâmetro biparietal

PC: perímetro cefálico

CF: comprimento do fêmur

CA: circunferência abdominal

OMS: Organização Mundial da saúde

RN: recém nascido

ACOG: American College of Obstetrician and Gynecologists

SNC: sistema nervoso central

1. Resumo da dissertação

Objetivo: Avaliar o efeito da tocolise com nifedipina sobre os parâmetros do Doppler da circulação fetal e placentária nas primeiras 48 horas de tratamento.

Pacientes e Método: Foi realizado um estudo prospectivo observacional com 40 gestantes, sendo que 20 pacientes em trabalho de parto prematuro que utilizaram tocolise com nifedipina e 20 pacientes que não usaram tocolise. Os resultados do Doppler durante o uso da medicação foram comparados com os resultados do grupo controle e com os valores iniciais. As pacientes que usaram nifedipina realizaram Doppler das artérias uterinas, umbilical e cerebral média fetal antes de iniciar a medicação, 12 horas e 36 horas após o início do tratamento e as que não usaram nifedipina realizaram o exame na admissão.

Resultados: Não houve diferença significativa entre os dois grupos na idade em anos, no IMC em kg/m^2 , na idade gestacional em semanas, no diâmetro biparietal, no perímetro cefálico, no comprimento do fêmur e na circunferência abdominal. Não houve hipotensão ou taquicardia materna e nem eventos adversos graves maternos ou fetais.

Quando comparamos as pacientes que usaram tocolíticos com o grupo controle observamos que com 12 horas de uso de nifedipina não houve diferença significativa nos índices de pulsatilidade e resistência das artérias uterinas ($P=0,37$ e $P=0,44$, respectivamente), das artérias umbilicais ($P=0,58$ e $P=0,68$, respectivamente) e artéria cerebral média ($P=0,24$ e $P=0,18$, respectivamente). No entanto, quando comparamos as pacientes que usavam nifedipina há 36 horas com o grupo controle, houve diminuição significativa nos índices de pulsatilidade e de resistência das artérias umbilicais ($P=0,02$ e $P=0,03$, respectivamente) e da artéria cerebral média ($P=0,002$ e $P=0,008$, respectivamente). Não houve diferença nos índices de pulsatilidade e resistência das artérias uterinas ($P=0,82$ e $P=0,85$).

Quando avaliamos os resultados do Doppler fetal e placentário utilizando a paciente como seu controle (amostra pareada), constatamos que após 12 horas de tocolise com nifedipina oral houve uma redução significativa nos índices de pulsatilidade e resistência da artéria cerebral média ($P=0,006$ e $P=0,04$, respectivamente) e não houve diferença significativa nos demais índices das artérias uterinas e umbilicais. Após 36 horas uso da tocolise, da mesma forma, houve uma redução significativa nos índices de resistência e pulsatilidade da artéria cerebral média ($P=0,002$ e $P=0,001$) e sem diferença significativa nos demais índices das artérias uterinas e umbilicais.

Conclusão: A tocolise com nifedipina efetivamente reduz a resistência vascular no

território da artéria cerebral média, e das artérias umbilicais e este efeito não parece interferir nos parâmetros de avaliação do bem estar fetal.

Catalogação na Publicação

Mastalir, Fabiane Pinto

Avaliação da dopplerfluxometria da circulação fetal e placentária de gestantes que utilizam nifedipina para sedação de trabalho de parto pré-termo. / Fabiane Pinto Mastalir. -- 2014.

52 p. : tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2014.

Orientador(a): Mirela Foresti Jimenez ;
coorientador(a): Patrícia El Beituna.

1. doppler. 2. trabalho de parto pré-termo. 3. nifedipina. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

2. Base teórica

2.1 Introdução

Em 1961, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu como prematuro todo o recém-nascido (RN) vivo com menos de 37 semanas completas de gestação (OMS, 1961). Assim, a prematuridade e suas graves consequências representam grave problema de saúde pública, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal. Estima-se que 12% dos nascimentos sejam pré-termo nos Estados Unidos (Goldenberg e col., 2008). No Brasil, a prevalência de partos pré-termo foi de 6,8% no ano de 2008, sendo de 9,2% no Rio Grande do Sul (Datusus, 2013). Um terço deles ocorre antes de 34 semanas, e na metade dos casos não é possível definir a etiologia. Aproximadamente 75% dos partos prematuros ocorrem de forma espontânea. Nos 25% restantes, a prematuridade é chamada eletiva e é decorrente de complicações maternas e/ou fetais (Goldenberg e col., 2008).

O parto pré-termo é responsável por 75% a 95% de todos os óbitos neonatais não associados a malformações congênitas e 50% das lesões neurológicas em crianças. Avaliações do desenvolvimento infantil revelam distúrbios funcionais do sistema nervoso central (SNC) que comprometem principalmente as funções neuromuscular, cognitiva, visual e auditiva, repercutindo em desvantagens neurológicas e psicológicas ao longo de toda a vida do indivíduo (Hediger e col., 2002).

Nos últimos anos as taxas de mortalidade neonatal têm diminuído, mas as taxas de prevalência do trabalho de parto pré-termo têm se mantido estáveis (3). Embora os cuidados neonatais tenham melhorado significativamente nas últimas décadas e se tenha conseguido benefícios com o prolongamento da gestação como (possibilitar o uso de corticoide e a profilaxia da sepse neonatal) a eficácia em diminuir o número de nascimentos de recém-nascidos pré-termo não tem sido satisfatória.

Atualmente, as indicações para o prolongamento da gestação visam melhorar o resultado perinatal, possibilitar a administração de corticoide e providenciar a transferência para centros terciários. Dessa forma, na tentativa de prevenir o nascimento pré-termo, vários agentes farmacológicos que inibem as contrações uterinas tem sido utilizados na prática clínica. Porém, apresentam efeitos sobre a mãe e o feto que devem ser levados em consideração no momento da sua escolha. Neste sentido, a ocorrência de associação entre o uso de nifedipina e o desenvolvimento de hipoxemia fetal encontra-se indefinido sob o ponto de vista da prática clínica e necessita avaliação mais acurada.

2.2 Trabalho de parto pré-termo – Aspectos Gerais

O útero apresenta atividade contrátil durante toda a gestação. No último trimestre da gestação, as contrações vão se tornando cada vez mais frequentes e podem ser confundidas com contrações de trabalho de parto. Tal fato é responsável pelas intonações desnecessárias em cerca da metade das gestantes supostamente em trabalho de parto pré-termo (McPheeters e col., 2005). Dessa maneira, os critérios diagnósticos de trabalho de parto pré-termo variam na literatura. O American College of Obstetrician and Gynecologists enfatiza a importância da persistência das contrações, dilatação cervical de pelo menos 1 cm e presença de esvaecimento cervical (ACOG, 2003).

Os precursores obstétricos que levam ao nascimento pré-termo são: nascimento por indicação materna ou fetal, nos quais o trabalho de parto é induzido ou é realizado cesariana; trabalho de parto espontâneo com membranas íntegras; e ruptura prematura pré-termo de membranas, independente de parto vaginal ou cesariana. Cerca de 30 a 35% dos nascimentos pré-termos são por indicação materna ou fetal, 40 a 45% acompanham o trabalho de parto prematuro espontâneo e 25 a 30% seguem a ruptura prematura de membranas. Os nascimentos pré-termos podem ser subdivididos de acordo com a idade gestacional: cerca de 5% dos nascimentos pré-termo ocorrem com menos de 28 semanas de gestação, cerca de 15% entre 28 e 31 semanas de idade gestacional; cerca de 20% entre 32 e 33 semanas; e cerca de 60 e 70% entre 34 e 36 semanas (Goldenberg e col., 2008). Grande parte do aumento de partos pré-termo advindos de gestações únicas é explicado pelo aumento do número de indicações de interrupção da gestação, seja por causa materna, seja por causa fetal. O alto número de gestações múltiplas advindas de técnicas de reprodução assistida é também um importante contribuinte para o aumento das taxas de nascimento pré-termo. Gestações únicas advindas de técnicas de reprodução assistida apresentam também um risco aumentado de nascimento pré-termo (Jackson e col., 2004).

Apesar de, em metade dos casos, o parto prematuro ser considerado de etiologia desconhecida, ocorre com frequência a associação de fatores de risco maternos e fetais. Entre os possíveis fatores que conferem maiores riscos, destacam-se a história de parto prematuro espontâneo, a gemelidade e os sangramentos persistentes do segundo trimestre. Após um parto prematuro espontâneo, o risco de um novo evento varia de 14 a 22%. E a ocorrência de partos a termo diminui o risco de partos prematuros em gestações subsequentes. Porém, muitos dos partos prematuros ocorrem em mulheres sem fatores de risco (McManemy e col., 2007).

O trabalho de parto pré-termo é causado por mecanismos múltiplos, incluindo infecção ou inflamação, isquemia uteroplacentária ou hemorragia, hiperdistensão uterina, estresse e outros processos imunologicamente mediados. A causa precisa não pode ser bem estabelecida na maioria dos casos, pois há muitas características maternas e fetais que tem sido associadas com nascimento pré-termo, incluindo características demográficas maternas, estado nutricional, história gestacional, características da gestação atual, infecções, comprimento do colo e marcadores biológicos e genéticos (Goldenberg e col., 2008).

2.3 Bloqueadores dos canais da cálcio e tocolise uterina

Vários agentes farmacológicos tem sido utilizados na tentativa de prevenir o parto pré-termo. Os efeitos colaterais maternos e fetais devem ser levados em consideração na escolha do agente tocolítico. Os dados da revisão sistemática da Cochrane indicam o uso de bloqueadores do canal do cálcio como a primeira escolha para o tratamento do trabalho de parto pré-termo por apresentar menos parafeitos e riscos que as drogas comparadas (betamiméticos, sulfato de magnésio, inibidores da prostaglandina sintetase) (Cochrane, 2003). Além disso, a nifedipina tem sido largamente utilizada como tocolítico devido a via oral de administração e ao seu baixo custo (Anwar e col., 2011).

Os bloqueadores dos canais de cálcio como a nifedipina e a nicardipina são indicados para o tratamento de doença coronariana, angina e hipertensão, são classificadas estruturalmente como diidropiridinas e exercem seu efeito bloqueando os canais lentos de cálcio, os quais são abundantes no músculo liso e cardíaco. Isso resulta na redução intracelular do nível de cálcio e redução da contratilidade das células miocárdicas. O efeito hemodinâmico é a queda da pressão sanguínea, aumento da frequência cardíaca e aumento do débito cardíaco conseguido através da pronunciada vasodilatação. Os mais frequentes efeitos adversos são devido a excessiva vasodilatação e incluem tontura, hipotensão, dor de cabeça e rubor (Oei,2006).

A expressão dos bloqueadores dos canais lentos de cálcio incluem o miométrio uterino, reduzindo as contrações uterinas, assim, eles tem sido utilizados com tocolíticos para tardar o nascimento pré-termo. Eles alcançam a tocolise ligando-se no interior do miométrio aos canais lentos de cálcio voltagem- dependentes, fazendo com que eles permaneçam fechados, inibindo assim a contração uterina. A nifedipina é aproximadamente 15 vezes mais ativa em bloquear o transporte nos canais lentos do

músculo liso do que no músculo cardíaco (Oei, 2006; Anwar e cols, 2011), podendo causar efeitos cardiovasculares materno e fetal. Quando administrada por via oral, sua ação inicia em menos de 20 minutos e o pico de concentração plasmática é alcançado em 1 hora, sendo sua meia-vida de aproximadamente três horas (Braunwald, 1982). Por isso, não é surpreendente, que um efeito colateral associado possa ser hipotensão e que quando isso ocorre pode ser de início rápido. A nifedipina está disponível em capsulas de liberação imediata de 10 e 20mg e comprimidos de liberação prolongada de 20, 30, 60 e 90mg. Por não ser licenciada como agente tocolítico, várias doses e formulações de nifedipina tem sido utilizadas na literatura, na maioria adaptadas de protocolos desenvolvidos para o tratamento da hipertensão em uma população de pacientes não grávidas. No entanto, as doses diárias habituais utilizadas para o tratamento de trabalho de parto pré-termo, de longe superam, aquelas utilizadas para o tratamento da hipertensão, embora sejam utilizadas por um curto período de tempo. A dose varia de 10 a 40mg (sublingual ou oral) durante a primeira hora de administração, seguido de 60 a 120mg nas 48 horas seguinte, superior aos 30 a 60mg diários quando utilizado como anti-hipertensivo (Oei, 2006; Anwar e col., 2011).

O primeiro relato do uso da nifedipina para sedação de trabalho de parto pré-termo é de 1980 (Ulmsten e col., 1980). No entanto, vale ressaltar que a nifedipina nunca foi avaliada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, pois com a evidência de sua eficiência com tocolítico, a viabilidade da realização de tal estudo é questionável. Abenhaim e col.. (2007) conduziram um estudo de viabilidade para testar nifedipina versus placebo no manejo de trabalho de parto pré-termo. Eles concluíram que utilizando critérios de inclusão restritos, seria necessário um esforço multicêntrico para atender o tamanho da amostra. No entanto, a nifedipina tem sido comparada com uma variedade de agentes tocolíticos, incluindo b-agonistas, sulfato de magnésio, antagonistas da ocitocina. Vários estudos compararam a eficácia da nifedipina com os b-agonistas, embora haja conclusões diferentes quanto a sua eficácia. A metanálise de Tsatsaris e col. (2001), que analisou nove ensaios clínicos randomizados que incluíram 679 pacientes, mostrou que a nifedipina foi mais eficaz que os b-agonistas em tardar o nascimento por pelo menos 48 horas (odds ratio (OR) 1.52, com um intervalo de confiança de 95% - 1.03 a 2.24). Além disso, o tratamento com nifedipina foi interrompido menos frequentemente devido a efeitos adversos (OR 0.12 com um intervalo de confiança de 95% variando de 0.05 a 0.29).

2.4 Nifedipina – efeitos maternos e fetais

A nifedipina é hoje a droga de primeira escolha para a sedação do trabalho de parto prematuro. Uma recente metanálise (Conde-Agudelo e col., 2011) demonstrou que o uso de bloqueadores dos canais de cálcio, principalmente a nifedipina, está associada a uma melhor eficácia tocolítica, a menores efeitos colaterais maternos e um melhor resultado neonatal. Está bem estabelecido que a nifedipina cruza a barreira placentária (com uma taxa de 0,93 entre o sangue de cordão e a concentração no soro materno) e casos de grave hipotensão e de condição fetal não tranquilizadora após uma dose relativamente baixa de nifedipina sublingual (10 mg) administrada para o controle da hipertensão foram relatados. Graves efeitos adversos cardíacos e pulmonares têm sido associados com a administração da nifedipina ou nicardipina para tocolise, como dispneia inexplicada ou como um sintoma de edema pulmonar, infarto do miocárdio, severa hipotensão, hipóxia e elevação das enzimas hepáticas. O efeito adverso mais grave relatado foi o edema pulmonar. Há relatos de infarto agudo do miocárdio após a administração de nifedipina para tocolise, porém nos casos relatados as pacientes receberam nifedipina imediatamente após pararem de receber ritodrina como agente tocolítico, de forma que não está claro que o infarto pudesse ser atribuído a ritodrina, a nifedipina ou a combinação de ambas as drogas. A ritodrina pode causar taquicardia pela indução de vasodilatação periférica e hipotensão, e o uso de bloqueadores dos canais de cálcio para o tratamento de hipertensão na população não gestante tem sido associado com o aumento do risco de infarto do miocárdio, embora isso tenha sido após doses relativamente altas da forma de curta ação. (Psaty e col., 1995). A incidência de infarto do miocárdio durante a gestação é relativamente baixa, ao redor de 1 pra 10.000 gestações (Ginz, 1970). Dada essa situação, a combinação de simpaticomiméticos e bloqueadores dos canais de cálcio na prática tocolítica deve ser questionada.

Apesar das preocupações com os efeitos deletérios dos bloqueadores dos canais de cálcio em relação ao feto, a maioria das preocupações gira em torno dos efeitos adversos materno. No entanto, há relato recente de morte fetal atribuída ao uso da nifedipina (Van Veen e cols, 2005). Neste caso, os autores concluíram que a morte fetal foi atribuída a infarto placentário decorrente da hipotensão materna.

2.5 Nifedipina – Dopplerfluxometria da circulação fetal e placentária

Estudos em animais sugerem que a administração dos bloqueadores dos canais de cálcio pode prejudicar o fluxo sanguíneo uterino, o que poderia resultar em hipoxemia e acidemia fetal (Harake e col., 1987; Ducsay e cols, 1987). No entanto, estudos em humanos apresentam resultados contraditórios, alguns sugerindo uma diminuição no índice de pulsatilidade da artéria uterina e outros não evidenciando alterações significativas no fluxo sanguíneo uterino (Thaler e col., 1991; Guclu e col., 2004).

Nifedipina é utilizada tanto para tocolise quanto para o tratamento da hipertensão. Quando utilizada para o tratamento da hipertensão ela parece diminuir a pressão sistólica e diastólica sem aparente diminuição do fluxo uteroplacentário (Guclu e col., 2004).

Guclu e col. (2004, 2006) relataram que na ausência de efeitos cardiovasculares maternos os parâmetros do Doppler placentário e da artéria cerebral média permanecem inalterados. Estes achados sugerem que a nifedipina não altera a circulação cerebral fetal e a função cardíaca fetal. A nifedipina induz um relaxamento vascular com uma significativa redução na resistência vascular total em pacientes normotensas. Isto é mascarado por uma constante pressão sanguínea, pois a queda na resistência vascular periférica é equilibrada por um aumento compensatório no rendimento cardíaco. Essa, provavelmente é a razão pela qual altas doses de nifedipina podem ser utilizadas para tocolise sem complicações na maioria das pacientes (Cornette e col., 2011). Em mulheres com doença cardíaca preexistente, gestação múltipla, sepse subclínica ou uso de múltiplas medicações, adicionada a redução da resistência vascular total além de um ponto crítico ou a incapacidade de resposta compensatória adequada do rendimento cardíaco pode induzir comprometimento hemodinâmico. Considerando a substancial redução na pós-carga materna, a ausência de mudanças na circulação uterina na maioria dos estudos é fato que deve ser ressaltado. Isso pode significar que, em gestantes normotensas saudáveis e sem sinais de insuficiência placentária, a adequada invasão troblástica baixa a resistência uterina de tal forma que a nifedipina é incapaz de reduzi-la ainda mais. Consequentemente, hipoperfusão uterina decorrente do uso da nifedipina, somente ocorrerá com hipotensão, quando a queda da resistência vascular total não for compensada pelo aumento do rendimento cardíaco (Cornette e col., 2011). Essa hipótese é sustentada por um estudo em que a nifedipina foi utilizada para tocolise e que somente observou uma diminuição no índice de pulsatilidade da artéria uterina e cerebral média quando a pressão arterial materna diminuiu significativamente (Guclu e col., 2006).

2.6 Betametasona e Doppler

Em 1972, Liggins e Howie empregaram a betametasona em mulheres grávidas. Este estudo demonstrou redução das complicações pulmonares em neonatos nascido pré-termo (Liggins e Howie, 1972). A partir de então, diversas investigações têm demonstrado os benefícios da terapêutica antenatal com corticoides, que, de maneira geral, incluem redução de 40 a 60% de membrana hialina entre RN de 28 a 34 semanas, menor gravidade da síndrome da angústia respiratória quando presente, menor incidência de hemorragia intracraniana, menor risco de enterocolite necrotizante, maior sobrevivência dos RN prematuros com melhora da estabilidade circulatória e necessidades reduzidas de oxigenação e de suporte ventilatório. Além disso, observam-se melhores respostas terapêuticas ao uso do surfactante neonatal quando a paciente faz uso de corticoide no período antenatal (Crowley, 1995).

O efeito da administração de corticoide sobre os parâmetros fetais tem sido exaustivamente estudado. Estudos demonstram um declínio nos parâmetros biofísicos fetais enquanto o estudo Doppler das artérias uterinas, umbilical e cerebral permanecem inalterados (Wallace e Baker, 1999; Deren e col., 2001).

No setor de Obstetrícia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, emprega-se o corticoide em pacientes em trabalho de parto pré-termo entre a 24 e a 34 semanas de gestação. Seu uso é respaldado pelas evidências científicas atuais, em que se recomenda a utilização de betametasona na dose de 12 mg/dia por via intramuscular com intervalo de 24 horas, num total de 2 aplicações. O efeito máximo inicia-se após 24 horas e persiste por 7 dias. Utiliza-se apenas um ciclo de corticoide .

2.7 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (Parecer N^o.1102/10) e do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (Parecer N^o. 319/11) e foram respeitadas todas as normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

3.Justificativas

Considerando que a nifedipina é a medicação usada como primeira escolha para tratamento do trabalho de parto pré-termo, é de grande importância conhecer os seus efeitos sobre a circulação uterina e fetal. Além disto, poucos estudos avaliaram a magnitude destes efeitos e os resultados publicados são controversos. O nosso estudo se propõe, com uma metodologia cuidadosa, avaliar os efeitos vasculares da nifedipina através da Dopplerfluxometria das artérias uterinas, umbilicais e cerebral média, avaliando antes de depois do uso da medicação e comparando com um grupo controle.

4. Objetivos

4.1 Objetivo Principal

Avaliar o efeito da nifedipina, utilizada para sedação do trabalho de parto prematuro, sobre a circulação materno-fetal, através da avaliação Doppler das artérias uterinas, umbilical e cerebral média, com 12 e 36 horas de uso da medicação.

4.2 Objetivos Secundários

Avaliar o efeito em 12 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no índice de pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) das artérias uterinas, comparando com grupo controle.

Avaliar o efeito em 12 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR das artérias uterinas, comparando com antes de iniciar nifedipina (na mesma paciente).

Avaliar o efeito em 12 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR das artérias umbilicais, comparando com grupo controle.

Avaliar o efeito em 12 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR das artérias umbilicais, comparando com antes de iniciar nifedipina (na mesma paciente).

Avaliar o efeito em 12 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR da artéria cerebral média comparando com grupo controle.

Avaliar o efeito em 12 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR da artéria cerebral média, comparando com antes de iniciar nifedipina (na mesma paciente).

Avaliar o efeito em 36 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR das artérias uterinas, comparando com grupo controle.

Avaliar o efeito em 36 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR das artérias uterinas, comparando com antes de iniciar nifedipina (na mesma paciente).

Avaliar o efeito em 36 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR das artérias umbilicais, comparando com grupo controle.

Avaliar o efeito em 36 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de

parto pré-termo no IP e no IR das artérias umbilicais, comparando com antes de iniciar nifedipina (na mesma paciente).

Avaliar o efeito em 36 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR da artéria cerebral média comparando com grupo controle.

Avaliar o efeito em 36 horas de uso da nifedipina utilizada para sedação de trabalho de parto pré-termo no IP e no IR da artéria cerebral média, comparando com antes de iniciar nifedipina (na mesma paciente).

5.Referências Bibliográficas

- Organização Mundial da Saúde. Public health aspects of low birth weight. Techn Rep Series 1961;217.
- Goldenberg RL, Culhane JF, D Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75-84.
- www.datasus.org.br Consultado em 13/01/2013.
- Hediger ML, Overpeck MD, Ruan WJ, Troendle JE. Birthweight and gestational age effects on motor and social development. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:36-46.
- ACOG Committee on Practice Bulletins. American College of 2. Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):1039-47.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu Yw, Croughan MS. Perinatal outcomes in sigletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet gynecol* 2004;103:551-63.
- McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):576.
- King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002255.
- Anwar H, Joelle Aoun, Ihab UM. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: a review. *Am J Perinatol* 2011; 28: 57-66.
- S.G. Oei. Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(2):137-145.
- Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980; 229: 1-5.
- Braunwald E. Mechanisms of action of calcium-channel blocking agents. *N Engl J Med* 1982;307:1618-1627.
- Abenhaim HÁ, Tremblay V, Tremblay L, Audibert F. Feasibility of a randomized controlled trial testing nifedipine vs. placebo for the treatment of preterm labor. *J Perinat Med* 2007;35:301-304.
- Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840-847.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;274:620-5.
- Ginz B. Myocardial infarction in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77(7):610-5.
- Van Veen AJ, Pelinck MJ, Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 509-10.
- Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003- 1008.
- Ducsay CA, Thompson JS, Wu AT, Novy M. Effects of calcium entry blocker (nicardipine) tocolysis im rhesus macaques: fetal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1482- 1486.
- Thaler I, Wiener z, Manor D, Itskovitz J. Effect of calcium channel blocker nifedipine on uterine artery flow velocity waveforms. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 301-304.

Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 761-765.

Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. *Ultrasound Obstetric Gynecol* 2006; 27: 403 – 8.

Cornette J, Duvekot JJ, Roos-Hesselink JW, Hop WCJ, Steegers EAP. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG* 2011; 118: 510-515.

Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment: prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515.

Crowley PA. Antenatal corticosteroids therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.

Wallace EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet* 1999; 353: 1404-1407.

Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Yigit N, Durukan T, Bahadosingh RO. The effect of steroids on the biophysical profile and Doppler indices of umbilical and middle cerebral arteries in healthy preterm fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99: 72-76.

Pirhonen JP, Erkkola RU, Ekblad UU, Nyman L. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1990;76:807-811.

Mari G, Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1514-1518.

Garcia-Velasco JA, Gonzalez A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:239-244.

Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pittrof R, McGregor A, Tan S L. Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod* 1995;10(7):1642-6.

Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2778-81.

6. Artigo versão em inglês

DOPPLER ASSESSMENT OF THE FETAL AND PLACENTAL CIRCULATION IN PREGNANT WOMEN USING NIFEDIPINE THERAPY FOR PRETERM LABOR

Abstract

Objective: To evaluate the effect of tocolysis with nifedipine on the Doppler parameters of maternal and fetal circulation in the first 48 hours of treatment.

Patients and Methods: We conducted a prospective observational study with 40 pregnant women - 20 patients in preterm labor who used tocolysis with nifedipine and 20 patients who did not use tocolysis. The Doppler evaluations from patients using nifedipine were compared with those obtained from the control group and from pre-treatment initial values. The patients using nifedipine underwent Doppler examination of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries before starting medication and 12 hours and 36 hours after starting treatment, while those who did not use nifedipine underwent examination on admission.

Results: There was no significant difference between the 2 groups in terms of age in years, BMI in kg/m², gestational age in weeks, biparietal diameter, head circumference, femur length and abdominal circumference. There was no maternal hypotension or tachycardia and no serious maternal or fetal adverse events.

When we compared the patients who used tocolytics with the control group, we observed that after 12 hours of nifedipine treatment there was no significant difference in the pulsatility and resistance indices in the uterine arteries (P=0.37 and P=0.44, respectively), the umbilical arteries (P = 0.58 and P = 0.68, respectively), and middle cerebral artery (P=0.24 and P=0.18, respectively). However, when we compared patients taking nifedipine for 36 hours with the control group, there was a significant decrease in the pulsatility and resistance indices in the umbilical arteries (P=0.02 and P=0.03, respectively) and middle cerebral artery (P=0.002 and P=0.008, respectively). There was no difference in the pulsatility and resistance

indices in the uterine arteries ($P=0.82$ and $P=0.85$).

When evaluating the results of the fetal and placental Doppler sonography using the patient as own control (paired sample), we found that after 12 hours of tocolysis with oral nifedipine there was a significant reduction in the pulsatility and resistance indices in the middle cerebral artery ($P = 0.006$ and $P = 0.04$, respectively) and no significant difference in the other indices in the uterine and umbilical arteries. Similarly, after 36 hours use of tocolysis, there was a significant reduction in the resistance and pulsatility indices in the middle cerebral artery ($P=0.002$ and $P=0.001$) and no significant difference in others indices in the uterine and umbilical arteries.

Conclusion: tocolysis with nifedipine effectively lowers vascular resistance in the territory of the middle cerebral artery, and the umbilical arteries and this effect does not appear to interfere with the assessment parameters of fetal well-being.

Keywords: calcium channel blockers, preterm labor, Doppler.

Introduction

Prematurity and its consequences pose a serious public health problem, being the leading cause of neonatal morbidity and mortality and accounting for 50% of the neurological injuries in children [1]. In recent years, while neonatal mortality rates have declined, the prevalence rates of preterm labor have remained stable. Although neonatal care has improved significantly in recent decades and benefits have been achieved by prolonging gestation, which enables the use of corticosteroids and prophylaxis of neonatal sepsis, effectiveness in reducing the number of preterm births has not been satisfactory [2]. In this context, there is a clear role for tocolytic therapy. Currently, indications for prolonging pregnancy are intended to improve the perinatal outcome and facilitate transfer to tertiary centers.

Thus, in an attempt to prevent preterm birth, several pharmacological agents that inhibit uterine contractions have been used in clinical practice. However, they have effects on the mother and fetus that should be taken into consideration when choosing which to use. Calcium channel blockers, particularly nifedipine, have been widely used as tocolytic agents due to their oral administration, low cost and low incidence of adverse maternal effects [3]. A meta-analysis published by Conde- Agudelo *et al* [4] evaluated 26 randomized controlled trials, involving a total of 2179 women and concluded that the nifedipine was more effective than B2 -adrenergic agonists and magnesium sulfate. However, further studies are needed to confirm these findings, establish the standard dosage and assess neonatal prognosis [4]. While the maternal adverse side effects of nifedipine have been well described and are generally benign, allowing the drug to be administered with relative safety, their effects on uteroplacental circulation, and consequently on the fetus, remain poorly understood. Calcium channel blockers are widely used as tocolytic agents. Recent studies have shown conflicting results regarding the effects of the administration of calcium channel blockers on uterine blood flow. Animal studies suggest that the use of calcium channel blockers alters uterine blood flow, resulting in hypoxia and fetal acidosis [5]. However, human studies have shown different results in uteroplacental flow. Guclu *et al.* initially evaluated the short-term effects of tocolysis with nifedipine on fetal and placental blood flow and found no changes in these parameters three hours after

administration of nifedipine [6]. After that study, the same authors evaluated 28 patients treated with nifedipine for tocolysis prior to, 24 and 48 hours after administration of the drug, and reported a significant decrease in the pulsatility indices of the uterine and middle cerebral arteries after 24 and 48 hours of tocolysis, while no such change was observed in the umbilical artery [7]. More recently, Lima *et al*, assessed 47 pregnant women prior to, 5 and 24 hours after the administration of nifedipine for tocolysis, and reported a reduction in the resistance index in the middle cerebral artery, while finding no such changes in the uterine and umbilical arteries [8].

Considering the conflicting results reported in those studies, the aim of the present study was to try to elucidate the effect of nifedipine tocolysis on Doppler parameters of maternal and fetal circulation in the first 48 hours of therapy.

Patients and methods

This prospective observational study was conducted between April 2010 and March 2011 in the Mario Totta Maternity service of the Santa Casa Hospital Complex in Porto Alegre, which is a teaching hospital, with the aim of comparing Doppler parameters of the fetal and placental circulation in pregnant women undergoing tocolysis with nifedipine. The patients were compared with a control group and to their own initial evaluation (paired sample). The sample included 40 women: 20 patients with a diagnosis of preterm labor, with intact membranes, which were prescribed tocolysis with nifedipine (cases) and 20 patients without preterm labor (the controls). The inclusion criteria for the cases were: gestational age (GA) between 24 and 34 weeks of gestation, calculated with a first trimester ultrasound, and a clinical diagnosis of preterm labor, with the use of nifedipine recommended. The inclusion criteria for the control group were: the same age and GA, without a diagnosis of preterm labor and no use of nifedipine. Exclusion criteria were the presence of chorioamnionitis, multiple gestation, intrauterine growth restriction, changes in the assessment of fetal well-being (altered cardiotocography, fetal biophysical profile and Doppler), fetal malformation, the presence of diabetes and/or hypertension, use of other medications (except iron supplement). Further exclusion criteria for the study group (cases) were a maternal contraindication to the use of nifedipine or incomplete treatment with nifedipine.

The treatment protocol for preterm labor was not changed for this study. The patients in preterm labor received 30 mg of nifedipine (loading dose) orally followed by 20 mg each 4 hours for 48 hours (maintenance dose). All the patients received 30 mg nifedipine in the first hour and after 12 hours had received 90mg of the medication. All the patients in preterm labor received 2 doses of 12 mg of betamethasone, with an interval of 24 hours between doses, to promote fetal lung maturation. All patients underwent the fetal well-being assessment based on cardiotocography and the biophysical profile.

The outcome assessed using the Doppler were the pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of the uterine, umbilical and middle cerebral arteries. The first examination was

carried out immediately before starting the nifedipine, and 12 hours and 36 hours after the start of treatment. In the control group (who did not use nifedipine) the Doppler examination was performed once.

The results at 12 and 36 hours of nifedipine use were compared with the control group and paired with the initial assessment made before medication. Maternal and fetal heart rate, systolic and diastolic blood pressure were monitored before and during treatment.

A Toshiba Xario (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) ultrasound machine was used with a 2 to 5 MHz convex probe. The same investigator performed all the measurements with the same parameters. All tests were performed in the morning to avoid interference from the circadian rhythm [12]. The patient lying down with the uterus slightly displaced to the left. The uterine artery was examined where it crosses with the external iliac artery and the umbilical artery at the exit of the umbilical cord (from the placenta). The middle cerebral artery was insonated after its origin in the circle of Willis and identified in an axial section of the fetal brain. The pulsatility index was obtained from five Doppler waves in each of these vessels.

The sample size was calculated considering the pulsatility index of the uterine artery, according to studies in literature, is 0.78 and that of middle cerebral artery to be around 2.0, with a maximum standard deviation of 0.05 for the two variables. In this study, a reduction of 0.05 in the pulsatility indices in either the uterine artery or the middle cerebral artery was considered clinically significant. By means of the Graph Pad StatMate using a comparison test between the two means with *t*-test, $\alpha = 0.05$ and a test power of 80%, it was calculated that a final minimum sample size of 16 would be sufficient to establish significant differences after the use of nifedipine.

The results were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software. The *t* test was used to compare the continuous variables with normal distribution (age, gestational age, body mass index) and the Mann-Whitney test for the continuous variables without normal distribution (PI and RI of the uterine, umbilical and middle cerebral arteries).

The Wilcoxon test was used to compare the PI and RI of the uterine, umbilical and middle cerebral arteries before and after nifedipine (paired sample). A value of $P < 0.05$ was considered significant.

All patients signed an informed consent form. The study was approved by the ethics committees of UFCSPA (*Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre*) and the Santa Casa Hospital of Porto Alegre.

Results

In the 40 patients evaluated, there was no significant difference between the 2 groups in terms of age in years, BMI in kg/m², gestational age in weeks, biparietal diameter (BPD), head circumference (HC), femur length (FL) or abdominal circumference (AC) (Table 1).

In the study group 9 (45%) of the patients were primiparous, 6 (30%) were secundiparous and 5 (25%) had had more than two pregnancies. In the control group, 7 (35%) members were primiparous, 6 (30%) were secundiparous and 7 (35%) had had more than two pregnancies. Regarding adverse side effects, only two patients who received nifedipine experienced facial flushing, and none showed hypotension or tachycardia. There were no fetal deaths, respiratory problems or any adverse event in any of the newborns.

Comparing the patients who used tocolytics with the control group, we observed that with 12 hours of nifedipine there was no significant difference in pulsatility and resistance indices of the uterine arteries ($P = 0.37$ and $P = 0.44$, respectively), the umbilical arteries ($P = 0.58$ and $P = 0.68$, respectively), or middle cerebral artery ($P = 0.24$ and $P = 0.18$, respectively) (table 2). However, comparing patients taking nifedipine for 36 hours with the control group, there was a significant decrease in the pulsatility and resistance indices in the umbilical artery ($P = 0.02$ and $P = 0.03$, respectively) and middle cerebral artery ($P = 0.002$ and $P = 0.008$, respectively). There was no difference in the pulsatility and resistance indices of the uterine arteries ($P = 0.82$ and $P = 0.85$) (Table 3).

Evaluating the results of the fetal and placental Doppler measurements obtained prior to administering nifedipine as a reference and the patient as own control (paired sample), we found that after 12 hours of tocolysis with oral nifedipine, there was a significant reduction in the pulsatility and resistance indices of the middle cerebral artery ($P = 0.006$ and $P = 0.04$, respectively) and no significant difference in others indices of the uterine and umbilical arteries (Table 4). After 36 hours use of tocolysis, similarly, there was a significant reduction in resistance and pulsatility indices of the middle cerebral artery ($P = 0.002$ and $P = 0.001$) and no significant difference in the other indices of the uterine and umbilical arteries (Table 5).

Discussion

Our study evaluated the placental and fetal circulation in pregnant women using nifedipine for preterm labor, we made two important comparisons: the first with the results obtained from a carefully chosen control group, as demonstrated by the results of the comparison of the gestational and demographic data, which showed no significant difference between the two groups; and the second evaluation performed on the same patient prior to, 24 and 36 hours after the introduction of tocolytic medication.

We clearly demonstrated, by comparison with the control group that with 36 hours of nifedipine there is a reduction in the pulsatility and resistance indices of the umbilical and middle cerebral arteries. No significant change was observed in any of the studied vessels at 12 hours after drug administration, and there was no change in the uterine arteries at 12 or 36 hours.

When comparing the results obtained before and after administration of nifedipine, in the same patient, we demonstrated that vascular resistance decreased in the middle cerebral artery earlier, by the 12th hour after administration. However, in this group, we observed no significant changes in the studied indices in the uterine and umbilical arteries at 12 and 36 hours. Assessment in the same patient was able to demonstrate changes within the first 12 hours, suggesting there is slight vasodilatory effect in the first hours of tocolysis that can be only detected by assessing the same patient. The reduction in the resistance and pulsatility indices can be explained by the kinetics and pharmacodynamics of nifedipine, because the drug's ability to cross the placental barrier is well known [11]. In addition, nifedipine acts by inhibiting the influx of calcium into the myocytes, leading to a decrease in vascular smooth muscle tone, which may result in reduced resistance in the middle cerebral artery. The duration of the use of nifedipine appears to play an important role in its effect on the middle cerebral artery. This can be seen in ours, as well as in previous studies [7,10]. Guclu

and colleagues reported a reduction in the pulsatility index of the vessel after more than 24 hours of nifedipine use [7]. Despite the reduction in the resistance index of the middle cerebral artery, the phenomenon does not represent redistribution of flow due to vasoconstriction of the umbilical artery, but instead, a vasodilatory effect of the calcium channel blocker, which is consistent with studies that show fetal tocolysis has no repercussions [13]. To date, few studies have attempted to evaluate the parameters of Doppler in fetal and placental circulation after tocolysis with oral nifedipine. A full review of Medline, Lilacs and SciELO and Cochrane found only five studies [6,7,8,9,10]. And those studies have presented controversial findings. Some, unlike our results, showed a reduction in the pulsatility index of the uterine arteries [6], while others found no such changes in the uterine arteries [8]. In the former study [6], the pregnant women showed a reduction in blood pressure, which could explain the vasodilatation phenomenon in the uterine vessel. In another study [8], as in the present study, there was no maternal hypotension. Regarding the umbilical arteries, the results are similarly controversial: one study demonstrated a reduction in IP [6], whereas in another [8] there was no change in flow. Important differences in study design may account for the different results obtained in these studies. Among these differences, we can cite the evaluation at different times of medication, different doses of nifedipine and the type of comparison used (control group or paired sample, with the patient as own control).

As a criticism of our study, we can point out the need to assess fetal cardiac dynamics by means of fetal echocardiography, in the presence of changes in uterine and fetal vascular beds, in order that we might identify the adaptive phenomena, if any, to the changes in vascular resistance.

Thus, more studies are needed to better assess the duration of the effect on vascularization. Other studies that employ different doses and other medications that act as tocolytics are needed to better evaluate the change in maternal and fetal circulation to identify the best medication and most suitable dosage regimen in order to

any negative effects on the mother and fetus. Another alternative to improve the assessment would be to perform serum nifedipine in order to determine the serum level that causes the changes.

We conclude that nifedipine definitively lowers vascular resistance in the territory of the middle cerebral artery, and of the umbilical arteries and that this effect does not seem to interfere in the parameters used evaluate fetal well-being.

References

- [1] Hediger ML, Overpeck MD, Ruan WJ, Troendle JE. Birthweight and gestational age effects on motor and social development. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:36-46.
- [2] Goldenberg RL, Culhane JF, D Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75-84.
- [3] King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD002255.
- [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;204:134.e1-20.
- [5] Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003-1008.
- [6] Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:761-765.
- [7] Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:403-8.
- [8] Lima M.M.S, Souza A. S.R, Diniz C, Porto A.M.F, Amorim M.M.R, Moron A.F. Doppler velocimetry of uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:311-315.
- [9] Pirhonen JP, Erkkola RU, Ekblad UU, Nyman L. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1990;76:807-811.
- [10] Mari G. Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the

fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1514-1518.

[11] Garcia-Velasco JA, Gonzalez A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:239-244.

[12] Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pittrof R, McGregor A, Tan S L. Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod* 1995;10(7):1642-6.

[13] Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2778-81.

Table 1. Comparison of the demographic and obstetric data of the study group (patients using nifedipine) and the control group

Variable	Patients with nifedipine (study group) n=20	Patients without nifedipine (control group) n=20	<i>P</i>
	mean (SD)	mean (SD)	
Age (years)	22. 7 (7. 23)	25. 35 (8. 14)	0. 28
BMI (Kg/m ²)	29. 12 (12. 04)	30. 33 (13. 46)	0. 77
GA (weeks)	32. 00 (1. 43)	31. 29 (1. 78)	0. 17
BPD	8. 12 (0. 47)	7. 95 (0. 43)	0. 27
HC	29. 73 (1. 64)	29. 43 (1. 78)	0. 58
FL	6. 03 (0. 49)	6. 01 (0. 50)	0. 90
AC	28. 91 (2. 78)	27. 83 (2. 32)	0. 19

BMI= Body Mass Index; IG= Gestational Age; BPD= Biparietal Diameter; HC= Head Circumference; FL= Femur Length; AC= Abdominal Circumference.

Statistical Test: *t* Test.

Table 2. Comparison of the mean pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of the uterine, umbilical and cerebral arteries of the groups (patients with 12 hours of nifedipine use and controls without the use of nifedipine).

	Patients with nifedipine (study group) n=20	Patients without nifedipine (control group) n=20	<i>P</i>
Studied Arteries (variables)	Mean (SD)	Mean (SD)	
IP uterine artery	0.72 (0.18)	0.74 (0.15)	0.37
IR uterine artery	0.48 (7.69)	0.49 (6.3)	0.44
IP umbilical artery	0.88 (0.18)	0.89 (0.14)	0.58
IR umbilical artery	0.58 (8.01)	0.60 (9.42)	0.68
IP middle cerebral artery	1.85 (0.36)	1.99 (0.31)	0.24
IR middle cerebral artery	0.83 (5.60)	0.86 (6.62)	0.18

Statistical test: Mann-Whitney.

Table 3. Comparison of the mean pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of the uterine, umbilical and cerebral arteries of the groups (patients with 36 hours of nifedipine use and controls without the use of nifedipine).

	Patients with nifedipine (study group) n=20	Patients without nifedipine (control group) n=20	<i>P</i>
Studied Arteries (variables)	Mean (SD)	Mean (SD)	
PI uterine artery	0.73 (0.21)	0.72 (0.13)	0.82
RI uterine artery	0.48 (9.77)	0.48 (5.77)	0.95
PI umbilical artery	0.82 (0.12)	0.91 (0.14)	0.02
RI umbilical artery	0.56 (5.86)	0.60 (5.08)	0.03
PI middle cerebral artery	1.70 (0.33)	2.08 (0.32)	0.002
RI middle cerebral artery	0.82 (5.49)	0.88 (5.79)	0.008

Statistical test: Mann-Whitney

Table 4. Comparison of the mean pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of the uterine, umbilical and cerebral arteries before and after 12 hours of nifedipine administration.

	Before nifedipine n=20	12 hours of nifedipine n=20	<i>P</i>
Variable	Mean (SD)	Mean (SD)	
PI uterine artery	0.82 (0.26)	0.72 (0.20)	0.27
RI uterine artery	0.51 (8.64)	0.48 (8.59)	0.28
PI umbilical artery	0.92 (0.21)	0.89 (0.18)	0.59
RI umbilical artery	0.60 (8.97)	0.59 (7.80)	0.69
PI middle cerebral artery	2.17 (0.37)	1.87 (0.39)	0.006
RI middle cerebral artery	0.87 (4.75)	0.84 (5.58)	0.04

Wilcoxon's Test

Table 5. Comparison of the mean pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of the uterine, umbilical and cerebral arteries before and after 36 hours of nifedipine administration.

	Before nifedipine	36 hours of nifedipine	<i>P</i>
Variable	Mean (SD)	Mean (SD)	
PI uterine artery	0.82 (0.25)	0.68 (0.20)	0.16
RI uterine artery	0.51 (8.64)	0.46 (9.62)	0.14
PI umbilical artery	0.92 (0.21)	0.83 (0.12)	0.12
RI umbilical artery	0.60 (8.97)	0.57 (6.35)	0.16
PI middle cerebral artery	2.17 (0.37)	1.64 (0.25)	0.001
RI middle cerebral artery	0.87 (4.75)	0.81 (5.28)	0.002

Wilcoxon's Test

7. Considerações finais

O presente estudo justificou-se por envolver uma doença prevalente e de alto impacto em termos de saúde pública. Tal doença apresenta reflexos na morbidade e mortalidade neonatal, bem como altos custos com protocolos de tratamento e reabilitação. De maneira geral, os estudos até aqui realizados concluíram que os antagonistas dos cálcios são tão efetivos quanto as outras drogas em adiar o parto, porém apresentam menos efeitos colaterais. Os estudos publicados até o presente momento apresentam resultados contraditórios com relação ao efeito da nifedipina sobre a circulação fetoplacentária.

É importante analisar o impacto da nifedipina na vascularização fetal, já que é a primeira escolha para tratamento de trabalho de parto pré-termo. Aumentar o conhecimento possibilitará aprimorar a terapêutica de uma patologia obstétrica de alta prevalência e com consequências devastadoras.

O nosso estudo pode concluir que a nifedipina efetivamente reduz a resistência vascular no território da artéria cerebral média, e das artérias umbilicais e que este efeito não parece interferir nos parâmetros de avaliação do bem estar fetal. Por outro lado, não houve alteração no leito das artérias uterinas.

8. Anexos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/ Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, intitulada: **“AVALIAÇÃO DA DOPPERFLUXOMETRIA DA CIRCULAÇÃO FETAL, PLACENTÁRIA E DA ARTÉRIA OFTÁLMICA DE PACIENTES QUE UTILIZAM NIFEDIPINA PARA SEDAÇÃO DE TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO”**, que tem como objetivo principal determinar o efeito da nifedipina (remédio usado para diminuir ou cessar as contrações do trabalho de parto quando ele ocorre antes do tempo) sobre a circulação do sangue no feto e no útero. O tema escolhido se justifica pela por envolver uma doença frequente e que pode resultar no nascimento de prematuro (bebês que nascem antes do tempo) e que pode levar a sequelas (problemas) futuras e até a morte do recém nascido.

O trabalho está sendo realizado pela médica Fabiane Pinto Mastalir sob a supervisão e orientação da prof^a Dra.Mirela Foresti Jimenez. Para alcançar os objetivos do estudo será realizada uma entrevista individual, que durará no máximo 10 minutos, com perguntas pré-estabelecidas e, se você aceitar participar do trabalho, você será submetida a 3 ecografias com intervalo de 24 horas entre elas.

Não será usado nenhum tipo de tratamento ou medicamento novo. O estudo consiste em avaliar os efeitos do medicamento que é tradicionalmente usado para tratar o problema (trabalho de parto prematuro) através de exames ecográficos.

Os dados de identificação serão confidenciais e os nomes reservados. Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pela pesquisadora principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96).

EU _____ , recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo. **Declaro que também fui informado da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa, e de que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer**

momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado a mim.

Declaro também, que me foi dada a garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa.

Em caso de qualquer outra dúvida, você poderá contatar com a professora Orientadora do projeto, Prof^a Mirela Foresti Jimenez responsável pelo estudo, pelo telefone (51) 32148525, com a pesquisadora auxiliar Fabiane Pinto Mastalir pelo telefone (51) 32148063, e com o Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pelo telefone (51) 32148571.

Porto Alegre, ____, de _____ de 201__.

Nome do entrevistado: _____

Assinatura do entrevistado: _____ Data: __/__/____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____ Data: __/__/____

Observação: o presente documento, baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a Pesquisa em Saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196/96), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do participante e a outra com a pesquisadora responsável.

Paciente: _____

Data: __/__/____

Pesquisador: _____

Data: __/__/____

FICHA DE COLETA DE DADOS

TÍTULO DO TRABALHO: AVALIAÇÃO DA DOPPERFLUXOMETRIA DA CIRCULAÇÃO FETAL, PLACENTÁRIA E DA ARTÉRIA OFTÁLMICA DE PACIENTES QUE UTILIZAM NIFEDIPINA PARA SEDAÇÃO DE TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO

DATA DA INCLUSÃO: ___/___/201___
controle

Grupo: () estudo ()

1. Número: _____
2. Etiqueta do paciente com seus dados

3. Idade gestacional (DUM) na internação: ___ sem + ___ dias.
Idade gestacional (eco de ___ sem + ___ dias): ___ sem + ___ dias.
4. ___ G ___ P ___ PN ___ C ___ A
5. TS: _____
6. Betametasona: (___/___/___) 1 dose
(___/___/___) 2 doses
7. Nifedipina: início (___/___/___) hora: _____ e término: (___/___/___) hora: _____
8. Penicilina: início (___/___/___) e término: (___/___/___)
9. Coleta de estrepto: () positiva () negativa
10. Urocultura: () positiva germe _____ antibiótico utilizado: _____
dias de TTO: _____
() negativa
11. HMG (___/___/___): hct: ___ hb: ___ leuc: _____ % bastões plaquetas: _____
12. Ecografia Obstétrica pré nifedipina (___/___/___): apresentação: _____ ILA: _____ mm DBP: _____ mm PC: _____ mm CF: _____ mm CA: _____ mm PFE: _____ gr placenta: _____
Índice de pulsatilidade Art. Uterina direita: _____
Índice de pulsatilidade Art. Uterina esquerda: _____
Índice de pulsatilidade Art. Umbilical: _____
Índice de pulsatilidade ACM: _____
Índice de resistência da Art. Uterina direita: _____
Índice de resistência da Art. Uterina esquerda: _____
Índice de resistência da Art. Umbilical: _____
Índice de resistência da ACM: _____
13. Primeira ecografia Obstétrica (durante o uso de nifepina) (___/___/___): apresentação: _____
ILA: _____ mm DBP: _____ mm PC: _____ mm CF: _____ mm CA: _____ mm PFE: _____ gr placenta: _____
Índice de pulsatilidade Art. Uterina direita: _____
Índice de pulsatilidade Art. Uterina esquerda: _____
Índice de pulsatilidade Art. Umbilical: _____
Índice de pulsatilidade ACM: _____
Índice de resistência da Art. Uterina direita: _____
Índice de resistência da Art. Uterina esquerda: _____
Índice de resistência da Art. Umbilical: _____

Índice de resistência da ACM: _____

14. Segunda ecografia Obstétrica (após suspender nifedipina) (__/__/__) hora: _____ apresentação: _____
 ILA: _____ mm DBP: _____ mm PC: _____ mm CF: _____ mm CA: _____ mm

PFE: _____ gr placenta: _____

Índice de pulsatilidade Art. Uterina direita: _____

Índice de pulsatilidade Art. Uterina esquerda: _____

Índice de pulsatilidade Art. Umbilical: _____

Índice de pulsatilidade ACM: _____

Índice de resistência da Art. Uterina direita: _____

Índice de resistência da Art. Uterina esquerda: _____

Índice de resistência da Art. Umbilical: _____

Índice de resistência da ACM: _____

15. Resolução desta internação:

Duração da internação: _____ (dias)

Tempo de uso da nifedipina: _____ (dias)

Alta hospitalar e retorno no pré natal (trabalho de parto prematuro sedado)

TPP não sedado. Via de parto: Vaginal Com fórcepe cesárea.

Indicação da cesárea: _____

Complicações maternas: _____

Peso do RN: _____ Apgar: _____ Capurro: _____

Internação em UTI neonatal Tempo de internação: _____ (dias)

Necessidade de O2 Necessidade de intubação

outras complicações do RN: _____