

Parâmetros maternos e fetais em gestante submetida a tocolise com nifedipina

Alex Sandro Rolland Souza ¹

 <https://orcid.org/0000-0001-7039-2052>

Gabriela Correia Wanderley ²

 <https://orcid.org/0000-0001-6649-1381>

Maria Eduarda Vilanova da Costa Pereira ³

 <https://orcid.org/0000-0002-0270-7013>

Marcela Rezende Franco ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-1741-5945>

Débora lalle Pessoa de Sousa ⁵

 <https://orcid.org/0000-0003-0788-5932>

Ellen Caroline da Silva Girão ⁶

 <https://orcid.org/0000-0002-2309-4199>

Gustavo Fonseca de Albuquerque Souza ⁷

 <https://orcid.org/0000-0002-1794-701X>

Gláucia Virgínia de Queiroz Lins Guerra ⁸

 <https://orcid.org/0000-0001-6110-678X>

¹ Centro de Atenção à Mulher. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP. 50.070-550. E-mail: alexrolland@uol.com.br

^{2,3,4} Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil.

^{5,6,7} Universidade Católica de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

⁸ Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Recife, PE, Brasil.

Resumo

Objetivos: avaliar os efeitos da nifedipina utilizada na tocolise sobre os parâmetros maternos e fetais.

Métodos: estudo de coorte incluindo 40 gestantes admitidas na enfermaria de alto risco para inibição do trabalho de parto prematuro entre setembro/2010 a maio/2012. Utilizou-se a nifedipina sublingual na dose de ataque de 20mg e uma manutenção de 20mg por via oral a cada seis e oito horas. As variáveis avaliadas foram os batimentos cardio-fetais (BCF), frequência cardíaca materna (FCM), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e índice de líquido amniótico (ILA). Todas as variáveis foram avaliadas antes da administração da nifedipina e aproximadamente após 6h e cada 24h até alta hospitalar.

Resultados: não houve modificação dos BCF ($p=0,48$) e da PAS ($p=0,29$). A FCM aumentou após 24h, mas sem significância estatística ($p=0,08$) retornando a níveis similares ao da admissão com 48h. A PAD diminuiu a partir de 6h ($p=0,04$) até 72h, mantendo-se constante. O ILA diminuiu significativamente em 24h, 48h e 72h.

Conclusão: a utilização de altas doses de nifedipina para tocolise ocasiona na diminuição dos níveis pressóricos diastólicos maternos e consequentemente diminuição do ILA, mas provavelmente sem repercussões clínicas.

Palavras-chave Tocolise, Nifedipina, Índice de líquido amniótico, Trabalho de parto prematuro, Ultrassonografia pré-natal



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042020000200007>

Introdução

O parto prematuro (PP) é definido como a interrupção da gestação até a 37ª semana ou 259 dias, contados a partir do primeiro dia do último período menstrual.¹ É uma importante causa de morbimortalidade perinatal e, portanto, um problema de saúde pública mundial, visto que ocorrem aproximadamente 15 milhões de partos prematuros e serem responsáveis pelo óbito de quase 1 milhão de recém-nascidos por ano.^{2,3}

A mensuração do colo uterino por meio da ultrassonografia transvaginal, o uso de progesterona vaginal em pacientes de risco e a terapia tocolítica em pacientes sintomáticas são intervenções para prevenir e evitar a incidência do parto prematuro.⁴⁻⁸ Vários agentes tocolíticos já foram pesquisados.⁴⁻⁶ A nifedipina é a droga mais utilizada para essa finalidade, por ser efetiva e de baixo custo.⁶

A nifedipina é um bloqueador diidropiridínico, com baixa toxicidade e teratogenicidade, que bloqueia o influxo de cálcio extracelular na membrana da célula miometrial, como também interage com proteínas fixadoras do cálcio intracelular.⁹⁻¹¹ Essa ação leva ao relaxamento de músculos lisos, principalmente vascular, uterino e vesical.⁹⁻¹¹ A droga possui ação vasomotora, materna e fetal, e efeito vasodilatador coronariano e periférico.^{9,10} Assim, observa-se diminuição da pressão arterial em gestantes hipertensas, sendo controversa, em normotensas.⁹⁻¹³

Os efeitos colaterais maternos da nifedipina estão bem descritos, e podem ocorrer pelo efeito vasodilatador periférico.^{4,5} No entanto, efeitos adversos fetais são pouco conhecidos,¹⁰⁻¹³ apesar de atravessar a barreira placentária e estar presente no líquido amniótico.¹⁴ Estudos em animais sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio podem diminuir o fluxo uteroplacentário.^{9,10} Entretanto, estudos em humanas não confirmaram alterações significativas, porém com resultados controversos.^{6,11,12,15-17}

O líquido amniótico desempenha importante papel no desenvolvimento fetal. Sua produção é influenciada pelo fluxo uteroplacentário, podendo causar oligodrâmnio, caso ocorra sua diminuição.¹⁸ Contudo, não foram encontrados estudos sobre o efeito da nifedipina no volume do líquido amniótico. Assim, utilizando a ultrassonografia para mensuração do índice de líquido amniótico (ILA), o nosso objetivo foi determinar o ILA em gestantes com trabalho de parto prematuro (TPP) utilizando tocólise com nifedipina, além da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e frequência

cardíaca materna (FCM) e batimentos cardíofetais (BCF).

Métodos

Realizou-se um estudo observacional prospectivo tipo coorte, no Centro de Atenção a Mulher (CAM) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), com 40 gestantes em uso de nifedipina para inibição da ameaça ou TPP no período de setembro/2010 a maio/2012.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado no programa OpenEpi 2.3.1 (Atlanta, GA, USA), considerando dados de uma análise realizada com as primeiras 10 pacientes. Para uma média do ILA antes e após o uso da nifedipina de $13,0 \pm 4,0$ cm e de $9,0 \pm 4,0$ cm, respectivamente, a um nível de confiança de 95% e poder de 80%, seriam necessárias 32 pacientes, número aumentado para 40 gestantes.

Os critérios de inclusão foram: gestação única, tópica e feto vivo; idade gestacional da 26ª a 35ª semanas; membrana amniótica íntegra; diagnóstico de ameaça ou TPP utilizando nifedipina. Foram excluídas gestantes com corioamnionite, miomatose uterina importante, malformação fetal e uso de outros tocolíticos.

A frequência das contrações uterinas em uma hora e avaliação cervical foram avaliadas subjetivamente na emergência obstétrica pelo médico-assistente plantonista por meio da percepção manual e indicado tocólise, quando pertinente, sem interferência dos pesquisadores.

O TPP foi definido como contrações uterinas persistentes (quatro em 20min ou oito em 60min) com alteração cervical (apagamento de 80% ou dilatação cervical >2 cm).¹⁹ A ameaça de TPP foi caracterizada pelo aumento do padrão contrátil uterino para a idade gestacional e ausência de modificações cervicais.¹⁹

As variáveis para caracterização da amostra foram: idade materna; idade gestacional; número de gestações anteriores, incluindo atual; paridade; dilatação cervical; número de contrações uterinas em 20min; dose total da nifedipina; frequência de ameaça ou TPP; trabalho sem renda; tempo total em uso da nifedipina; e renda familiar <1 salário mínimo, vigente. As variáveis de análise foram: o ILA (cm), PAS (mmHg) e PAD (mmHg) e FCM (bpm) e BCF (bpm).

Após a prescrição solicitada pelo médico assistente, a nifedipina foi administrada, segundo o protocolo do serviço,²⁰ por via sublingual, dose de ataque 20mg, repetida após 30 minutos, se necessário

(máximo, três doses), e manutenção de 20mg, via oral a cada 6h nas primeiras 24h e a cada 8h nas 24h subsequentes.

As PAS, PAD e FCM foram mensuradas pelo pesquisador, uma vez, no momento da ultrassonografia, utilizando estetoscópio adulto profissional (WelchAllyn), esfingomanômetro anaeróide de mão (WelchAllyn, Tycos Classic) e oxímetro de dedo (G-Tech, OledGraph), calibrados e exclusivos para a pesquisa. Para a PAS foi considerado o 1º ruído de Korotkoff e para PAD, o 5º ruído.

A ultrassonografia foi realizada por médicos especialistas no setor de Medicina Fetal do CAM-IMIP, mensurando o BCF e ILA e utilizando aparelho (Toshiba, SSA- 350ª, Corevision) com sistema triplex e transdutor convexo de 3,75MHz. O BCF foi mensurado uma vez, enquanto o ILA três vezes, sendo considerada a média para análise.

Todas as avaliações (PAS, PAD, FCM, BCF e ILA) foram realizadas na admissão e as 6h e a cada 24h utilizando a nifedipina, até alta hospitalar ou parto, sem conhecimento prévio das mensurações anteriores e por avaliadores diferentes.

Para mensurar o ILA, dividiu-se o abdome materno em quatro quadrantes, por meio de duas linhas imaginárias perpendiculares que se cruzam ao nível da cicatriz umbilical. O diâmetro vertical do maior bolsão de líquido amniótico em cada quadrante em centímetros foi medido e a soma dos valores determinou o índice.¹⁸

A coleta de dados foi iniciada após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (parecer1656-10), CAAE – 0181.0.099.000-09, sendo a paciente incluída após concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A análise estatística foi realizada com o *software R* versão 3.5.1 (Viena, Áustria). Os dados foram resumidos pelas média e desvio-padrão nas cinco ocasiões, sendo ajustado um modelo de regressão linear misto. As comparações múltiplas das médias foram realizadas pelo teste *t* de Student, com ajuste para múltiplos testes pelo método *Benjamini & Hochberg* e obtidos intervalos de confiança a 95% (IC95%) para a diferença de médias entre cada par de ocasiões. Para todas análises foi considerado um $p < 0,05$.

Resultados

Foram contatadas 53 gestantes com diagnóstico de ameaça ou TPP, sendo que 11 não preencheram os critérios de inclusão. Das 42 elegíveis, uma foi excluída por corioamnionite e por miomatose

uterina, totalizando 40 gestantes com 149 avaliações (Basal: 40; 6h: 38; 24h: 34; 48h: 27 e 72h: 10).

A idade materna variou de 14 a 36 anos, com média de $22,2 \pm 6,5$ anos. A média da idade gestacional foi $31,2 \pm 1,9$ sem, variando de 26 a 34 semanas. A maioria das gestantes encontrava-se em TPP (92,5%) e não tinha renda monetária (85%), sendo 35% com renda familiar <1 salário mínimo. A mediana da dilatação cervical na admissão foi 3,0cm e do número de contrações uterinas em 20min foi quatro. A média da dose total da nifedipina foi 202,5mg e do tempo de uso de três dias.

Na Tabela 1 observam-se as médias da amostra e estimada, o desvio padrão e IC95% dos BCF, FCM, PAS, PAD e ILA, antes da nifedipina e com 6h, 24h, 48h e 72h.

Na Figura 1 observa-se que houve diferenças significativas nas médias estimadas da FCM ($p=0,03$), PAD ($p<0,001$) e ILA ($p<0,001$).

A média estimada dos BCF manteve-se inalterada nas avaliações ($p=0,48$) (Tabela 2; Figura 1).

Evidenciou-se que a FCM aumentou de 86,0 para 91,7bpm após 24h, sem significância estatística ($p=0,08$), e iniciou diminuição retornando ao valor basal com 48h (Tabela 1 e 2; Figura 1).

A média estimada da PAS não se alterou significativamente ($p=0,29$) (Tabela 2; Figura 1). Enquanto, a média estimada da PAD diminuiu significativamente desde 6h ($p=0,04$) até 72h ($p=0,04$), apresentando maior queda com 24h, de 69,0 para 61,3mmHg ($p<0,001$), comparado aos valores basais. Destaca-se que quando comparada as médias estimadas da PAD entre os tempos, não se observou diferenças significativas (Tabela 2; Figura 1).

A média estimada do ILA não se alterou significativamente com 6h ($p=0,13$), porém diminuiu de 13,6 para 10,9cm após 24h ($p<0,001$), para 10,0cm após 48h ($p<0,001$) e para 8,6cm com 72h ($p<0,001$), comparado aos valores basais (Tabela 1 e 2). Observou-se diferença significativa da média estimada com 6h de uso da nifedipina comparada a 24h ($p<0,001$), 48h ($p<0,001$) e 72h ($p<0,001$), além de 24h comparada a 72h ($p=0,02$) (Tabela 2; Figura 1).

Discussão

Nesse estudo, observou-se que a utilização de nifedipina para inibição do TPP ocasiona diminuição dos níveis pressóricos diastólicos maternos e consequente diminuição do ILA, mas provavelmente com poucas repercussões clínicas, pois as diferenças foram mínimas. Destaca-se que a redução do ILA foi expressiva a partir de 24 horas até 72 horas, sendo

Tabela 1

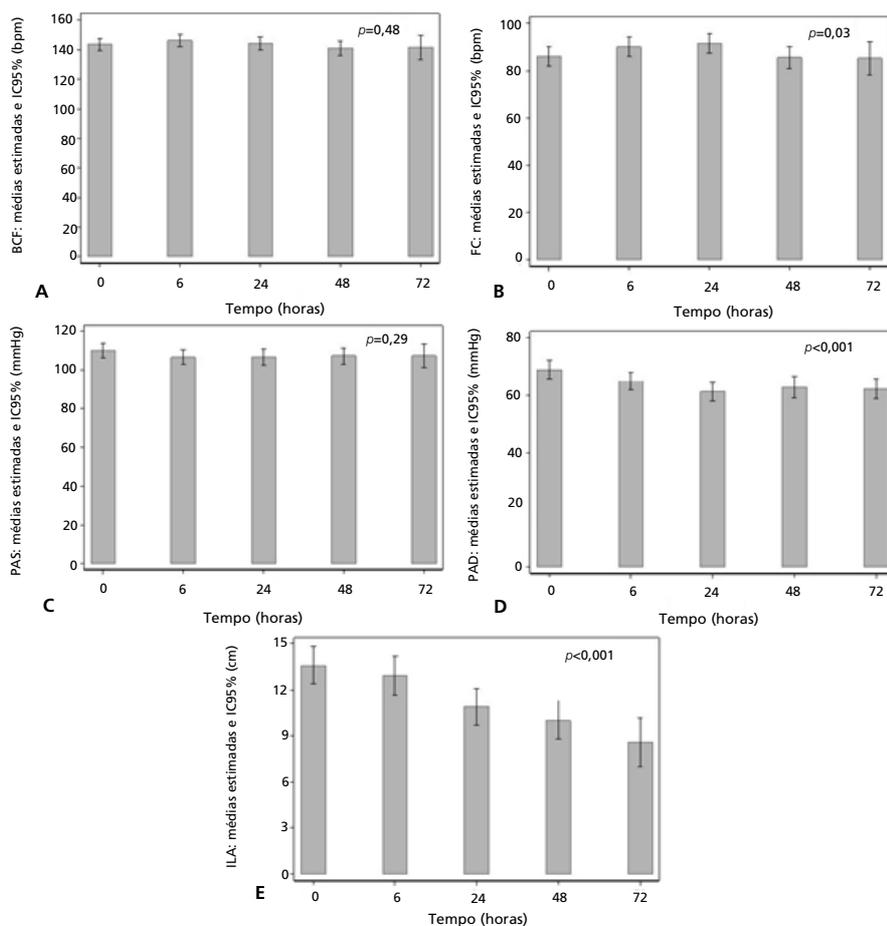
Média e desvio padrão (DP) da amostra e média estimada e intervalo de confiança a 95% (IC95%) da frequência cardíaca materna (FCM), batimentos cardio-fetais (BCF), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e índice de líquido amniótico (ILA) de gestantes submetidas a tocolise com nifedipina.

Variáveis	Basal (n=40)	6h (n=38)	24h (n=34)	48h (n=27)	72h (n=10)
BCF (bpm): Média amostra (DP)	143,6 (8,2)	146,4 (10,5)	144,5 (11,8)	141,3 (22,6)	142,2 (9,7)
Média estimada (IC95%)	143,6 (139,5-147,7)	146,4 (142,2-150,6)	144,5 (140,0-148,9)	141,3 (136,4-146,2)	141,6 (133,5-149,7)
FCM (bpm): Média amostra (DP)	86,0 (12,5)	90,0 (14,2)	91,6 (13,9)	84,8 (10,6)	80,8 (9,6)
Média estimada (IC95%)	86,0 (82,0-90,1)	90,1 (86,0-94,2)	91,7 (87,4-95,9)	85,7 (81,0-90,3)	85,3 (78,3-92,2)
PAS (mmHg): Média amostra (DP)	110,4 (12,3)	107,2 (11,3)	107,2 (12,9)	107,6 (12,5)	105,0 (5,3)
Média estimada (IC95%)	110,4 (106,7-114,1)	106,9 (103,2-110,7)	107,0 (103,1-110,9)	107,6 (103,4-111,7)	107,7 (101,7-113,6)
PAD (mmHg): Média amostra (DP)	69,0 (10,3)	65,0 (9,9)	61,5 (9,6)	62,8 (11,5)	62,5 (7,9)
Média estimada (IC95%)	69,0 (65,9-72,1)	65,0 (61,8-68,1)	61,3 (58,0-64,6)	62,6 (59,1-66,1)	62,9 (57,8-68,0)
ILA (cm): Média amostra (DP)	13,6 (3,6)	13,1 (4,0)	10,8 (4,0)	9,9 (3,6)	6,3 (3,5)
Média estimada (IC95%)	13,6 (12,4-14,8)	12,9 (11,7-14,2)	10,9 (9,7-12,1)	10,0 (8,8-11,3)	8,6 (7,0-10,2)

BCF= batimento cardíaco fetal; FCM= frequência cardíaca média; PAS= pressão arterial sistólica materna; PAD= pressão arterial diastólica materna; ILA= índice de líquido amniótico após tocolise com nifedipina; bpm= batimentos por minuto; cm= centímetros; mmHg= milímetros de mercúrio; DP= desvio padrão; IC= intervalo de confiança.

Figura 1

Média estimada e intervalo de confiança a 95% da frequência cardíaca materna, batimentos cardio-fetais, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e índice de líquido amniótico de gestantes submetidas a tocolise com nifedipina.



A) BCF= batimento cardíaco fetal; B) FC= frequência cardíaca materna; C) PAS= pressão arterial sistólica materna; D) PAD= pressão arterial diastólica materna; E) ILA= índice de líquido amniótico. * $p<0,05$ (modelo de regressão linear misto).

Tabela 2

Comparações múltiplas ajustadas entre as médias estimadas dos batimentos cardio-fetais (BCF), frequência cardíaca (FCM), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) materna e o índice de líquido amniótico (ILA) após tocólise com nifedipina.

	0-6h	0-24h	0-48h	0-72h	6h-24h	6h-48h	6h-72h	24h-48h	24h-72h	48h-72h
BCF (bpm)										
Δ das médias estimadas	-2,8	-0,8	2,3	2,0	1,9	5,1	4,8	3,1	2,9	-0,3
IC95%	-8,4 a 2,8	-6,6 a 4,9	-3,8 a 8,4	-6,9 a 10,9	-3,9 a 7,8	-1,1 a 11,2	-4,2 a 13,7	-3,2 a 9,5	-6,2 a 11,9	-9,5 a 8,9
<i>p</i> *	0,72	0,57	0,56	0,79	0,36	0,81	0,63	0,27	0,92	0,53
FCM (bpm)										
Δ das médias estimadas	-4,0	-5,6	0,3	0,8	-1,6	4,4	4,8	6,0	6,4	0,4
IC95%	-8,3 a 0,2	-10,1 a -1,2	-4,4 a 5,1	-6,2 a 7,8	-6,1 a 2,9	-0,4 a 9,2	-2,3 a 11,9	1,1 a 10,9	-0,7 a 13,5	-6,8 a 7,7
<i>p</i> *	0,15	0,08	0,91	0,91	0,68	0,15	0,30	0,08	0,15	0,91
PAS (mmHg)										
Δ das médias estimadas	3,4	3,4	2,8	2,7	-0,1	-0,6	-0,7	-0,5	-0,7	-0,1
IC95%	-0,1 a 6,9	-0,3 a 7,0	-1,1 a 6,8	-3,1 a 8,5	-3,8 a 3,6	-4,6 a 3,4	-6,6 a 5,1	-4,6 a 3,5	-6,5 a 5,2	-6,1 a 5,8
<i>p</i> *	0,64	0,49	0,23	0,69	0,10	0,61	0,89	0,61	0,36	0,64
PAD (mmHg)										
Δ das médias estimadas	4,0	7,7	6,4	6,1	3,7	2,4	2,1	-1,3	-1,6	-0,3
IC95%	0,9 a 7,1	4,5 a 10,9	3,0 a 9,9	1,0 a 11,2	0,5 a 6,9	-1,1 a 5,9	-3,1 a 7,2	-4,8 a 2,3	-6,8 a 3,5	-5,6 a 4,9
<i>p</i> *	0,04	< 0,0001	0,002	0,04	0,05	0,29	0,59	0,59	0,59	0,90
ILA (cm)										
Δ das médias estimadas	0,7	2,7	3,6	5,0	2,1	2,9	4,4	0,8	2,3	1,5
IC95%	-0,2 a 1,5	1,8 a 3,6	2,6 a 4,5	3,7 a 6,4	1,1 a 3,0	1,9 a 3,9	3,0 a 5,8	-0,1 a 1,8	0,9 a 3,7	0,1 a 2,9
<i>p</i> *	0,13	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,10	0,02	0,05

BCF= batimento cardíaco fetal; FCM= frequência cardíaca média; PAS= pressão arterial sistólica materna; PAD= pressão arterial diastólica materna; ILA= índice de líquido amniótico; bpm= batimentos por minuto; cm= centímetros; mmHg= milímetros de mercúrio; *p*= nível de significância. *teste t de Student.

associada a diminuição da pressão arterial diastólica materna, que iniciou sua diminuição com 6h.

Estudos sugerem que ocorra redução da pressão arterial sanguínea em grávidas normotensas submetidas a tocólise com nifedipina, porém, frequentemente sem sintomatologia ou repercussão clínica.^{21,22} Existe relato de uma paciente fazendo uso da nifedipina, a qual evoluiu com hipotensão grave.¹³ Enquanto, outros estudos não evidenciaram diminuição dos níveis pressóricos,^{12,23,24} o que pode ser devido à grande variedade metodológica e de doses utilizadas. Na nossa amostra foi constatada uma diminuição significativa da pressão arterial diastólica materna a partir de 6 horas da primeira dose de nifedipina, mantendo-se constante até 72 horas, semelhante a outro estudo realizado com 28 gestantes.¹⁶ Essa resposta pode estar relacionada a uma diminuição da perfusão uteroplacentária, podendo justificar uma redução da diurese fetal, e consequentemente do ILA, também observado em nossos resultados.

Sabe-se que os principais mecanismos de homeostase do líquido amniótico a partir da 20ª semana de gestação são a perfusão da face fetal da placenta, o aparelho respiratório do feto, o cordão umbilical, a

diurese e deglutição fetal. Os dois últimos exercem maior influência na regulação desse líquido a partir do terceiro trimestre. A maioria desses mecanismos, teoricamente, poderia ser alterada por uma diminuição na perfusão fetal, consequente à diminuição da pressão arterial materna.²⁵

Uma revisão sistemática da biblioteca Cochrane, sugere que a utilização da medida do maior bolsão para avaliar o volume de líquido amniótico seja melhor ao ILA, pois realiza diagnósticos de oligoâmnio e submete as gestantes a induções do trabalho de parto em menores frequências, porém sem diferença significativa quanto aos desfechos perinatais.²⁶ Apesar da revisão, optou-se, no presente estudo, por utilizar o ILA pois apresenta ótima reprodutibilidade e uma diferença insignificante intra e inter-observador.^{25,27} Como o nosso objetivo não foi determinar a frequência de alterações do volume do líquido amniótico e seus desfechos, porém a evolução da sua mensuração era importante,²⁵ o ILA foi a técnica escolhida.

Na literatura pesquisada não foi encontrado nenhum estudo que tenha avaliado o líquido amniótico em gestantes submetidas a tocólise com nifedipina. O nosso estudo encontrou uma

diminuição do volume de líquido amniótico após 24h da utilização da nifedipina que se manteve após 72h. Essa diminuição no seu volume, provavelmente ocorreu por uma diminuição na pressão arterial e/ou diminuição no fluxo uteroplacentário.¹⁷ Efeitos da nifedipina descritos na literatura em outra população, é controverso, em gestantes normotensas.²¹

Vários estudos abordaram sobre os efeitos da nifedipina no fluxo uteroplacentário de gestantes inibindo o trabalho de parto com a nifedipina, porém os resultados são bastante controversos.^{6,12,15-17,21,23,24,28} Em um estudo realizado com 28 gestantes sob tocolise com a nifedipina avaliou por meio dos parâmetros dopplervelocimétricos o fluxo sanguíneo das artérias umbilicais, uterinas e cerebral média fetal e as valvas atrioventricular nas primeiras 48h de terapia. Constatou-se que após 24 horas de tratamento tocolítico com nifedipina, houve uma redução do índice de pulsatilidade na artéria uterina e cerebral média fetal, o que pode influenciar na perfusão da face fetal da placenta,¹⁶ semelhantemente a um estudo realizado com 49 gestantes submetidas ao mesmo tratamento.⁶ Esse efeito pode ser explicado pela ação da droga sobre musculatura lisa vascular das artérias uterinas maternas e cerebral do feto, havendo dilatação da artéria.

Outros estudos não observaram alterações significativas nos índices dopplervelocimétricos da artéria uterina, porém com resultados divergentes em relação a artéria umbilical e artéria cerebral média fetal.^{12,17,23} De forma semelhante um estudo prospectivo, de coorte, que avaliou pela dopplervelocimetria a circulação materno-fetal antes, 5h e 24h depois da tocolise com nifedipina em 47 gestantes, concluiu não existir alteração no índice de resistência na artéria uterina e haver uma diminuição da resistência na artéria cerebral média fetal.¹⁷

Em nosso estudo, observou-se também que a FCM aumentou significativamente ($p=0,03$), porém ao ser feita a análise entre os tempos, houve uma tendência de aumento da FCM, quando comparada à mensuração basal com 24h, semelhante a outros estudos encontrados na literatura, no qual não foi observada diferenças significativas, antes e após o uso da nifedipina para tocolise.^{6,12,15-17,21,23,24,28} Isso pode ser devido à diferenças metodológicas entre os estudos, pois em nenhum deles houve comparações entre os vários momentos, além do que essa tendência ao aumento da FCM pode ter sido uma resposta compensatória a queda da pressão arterial.²¹ Destaca-se que o nosso estudo foi único encontrado na literatura pesquisada, no qual houve um tempo maior de acompanhamento, até 72 horas, e múltiplas comparações. Porém, de acordo com a

hemodinâmica fisiológica cardíaca é de se esperar que a diminuição da pressão arterial sistêmica acarrete em aumento da frequência cardíaca.²¹

Apesar de um estudo sugerir a presença de nifedipina no líquido amniótico de gestantes submetidas a tocolise,¹¹ em relação aos batimentos cardíacos fetais, em nosso estudo não foram observadas alterações significativas, permanecendo inalterada em todas as avaliações. Este achado corrobora os resultados de outros estudos já realizados.^{6,12,15-17,21,23,24,28}

Concluimos com esse estudo, que a utilização de altas doses de nifedipina para inibição do trabalho de parto prematuro, provavelmente ocasiona a diminuição dos índices pressóricos maternos e diminuição do índice do líquido amniótico, podendo ser justificada pela redução da perfusão uteroplacentária e, conseqüentemente, da fetal. Em decorrência da discordância com outros estudos, sugere-se a realização de novas pesquisas que acompanhe a pressão arterial materna, no mesmo momento em que os índices dopplervelocimétricos de gestantes em uso de nifedipina para tocolise.

É importante ressaltar que essa diminuição do volume de líquido amniótico provavelmente foi por tempo limitado, enquanto se fazia uso da nifedipina, e clinicamente não significativa para o feto, sendo necessários novos estudos para comprovação desses resultados, particularmente com maior tamanho amostral e maior período de acompanhamento, incluindo avaliação dos desfechos do recém-nascido.

Agradecimentos

Agradecemos ao Programa de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Contribuição dos autores

Souza ASR realizou todas as análises estatísticas e de manuseio de dados. Souza ASR, Wanderley GC e Guerra GVQL contribuíram para as discussões metodológicas. Souza ASR, Wanderley GC, Pereira MEVC e Franco MR elaboraram a primeira versão do artigo. Souza ASR, Guerra GVQL, Wanderley GC, Pereira MEVC, Franco MR, Souza GFA, Sousa DLP e Girão ECS revisaram o artigo em várias ocasiões. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

1. Reyes VAO, ParedesJNP, Moreira POO, Martínez MCC. Factores de riesgo y complicaciones de parto preterminoen adultas enel hospital León Becerra Camacho enelaño 2014-2015. *Recimundo* 2019; 3 (2): 449-66.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to informpost-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015; 385 (9966): 430-40.
3. Souza RT, Cecatti JG, Passini Jr. R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, Rehder PM, Dias TZ, Haddad SM, Pacagnella RC, Costa ML, Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth study group. The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PLoSOne*. 2016; 11 (2): e0148244.
4. Wagner P, Sonek J, Abele H, Sarah L, Hoopmann M, Brucker S, Wu Q, Kagan KO. Effectiveness of the contemporary treatment of preterm labor: a comparison with a historical cohort. *Arch Gynecol Obstet*. 2017; 296 (1): 27-34.
5. Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing pretermbirth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD004071.
6. GüdenM, AkkurtMO, YalçınSE, CoşkunB, AkkurtI, Yavuz A, YirciB, Kandemir NO. A comparison of the effects of the most commonly used tocolytic agents on maternal and fetal blood flow. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016; 13: 85-9.
7. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for pretermbirth: a systematic review and meta-analysis. *Am J ObstetGynecol*. 2015; 213 (6): 789-801.
8. Camacho CM, García SM, García MGB, Camacho CL. Progesterona vaginal combinada com nifedipino em la prevención de parto pretermino con cervix corto. *Gac Med Bol*. 2017; 40 (2): 8-11.
9. Ducsay CA, Thompson JS, Wu AT, Novy MJ. Effects of calcium blocker (nicardipine) tocolysis in rhesus macaques: fetal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 157: 1482-6.
10. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal haemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 157: 1003-8.
11. Silberschmidt A, Kuñhn-Velten W, Juon A, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis. *BJOG*. 2008; 115: 480-5.
12. Cornette J, Duvekot J, Roos-Hesselink J, Hop W, Steegers E. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG*. 2011; 118: 51-5.
13. Khoo F, Mathur M. Severe resistant maternal hypotension following tocolysis with nifedipine. *BMJ Case Rep*. 2014; bcr2014208059.
14. Manninen AK, Juhakoski A. Nifedipine concentrations in maternal and umbilical serum, amniotic fluid, breast milk and urine of mothers and offspring. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991; 11 (5): 231-6.
15. Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. The shortterm effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24: 761-5.
16. Guclu S, Gol M, Saygili U, Demir N, Sezer O, 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.
17. Lima MMS, Souza ASR, Diniz C, Porto AMF, Amorim MMR, Moron AF. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal middle cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34: 311-5.
18. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med*. 1987; 32: 601-4.
19. Lamont RF. International Preterm Labour Council. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *J Obstet Gynaecol*. 2003; 23 (5): 469-78.
20. Santos LC, Mendonça VG, Porto AMF, Guerra GVQL, Coelho ICCAN, Katz L. *Gestação de alto risco baseada em evidências*. 1 ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2011. p.574.
21. Grin L, Laish-Farkash A, Shenhav S, Piltz X, Ganelin L, Rabinovich M, et al. Safety of nifedipine in threatened preterm labor: Investigation by three-dimensional echocardiography. *Echocardiography*. 2018; 35 (8): 1164-70.
22. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169: 960-4.
23. Ulubasoglu H, Bayar UO, Kaya C, Ungan B, The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound*. 2015; 43 (5): 322-6.
24. Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Labarca-Acosta M, Delgado-Delgado O, Santos-Bolívar J, Reyna-Villasmil N. Doppler de lasarterias uterinas, umbilical y cerebral media fetal en embarazada con amenaza de parto pretérmino tratada con nifedipina oral. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2012; 72 (4): 221-6.
25. DertkigilMSJ, CecattiJG, Cavalcante SR, BaciukEP, Bernardo ALA. Líquido amniótico, atividade física e imersão em água na gestação. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2005; 5 (4): 403-10.
26. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Ver*. 2008; 3: CD006593.
27. Schwartz DB, Daoud Y, Schuchter K, Freeman J, McGirr K, Campbell S. Does the amniotic fluid index change over a short-term time interval?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1992; 2: 325-8.

28. Baykal BÖ, Avcıoğlu SN. Comparison of effects of nifedipine and ritodrine on maternal and fetal blood flow patterns in preterm labor. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2015; 16 (2): 80-5.

Recebido em 24 de Julho de 2019

Versão final apresentada em 27 de Dezembro de 2019

Aprovado em 30 de Janeiro de 2020

ERRATA:

Na Página 459, **Onde se lia:**

"<https://orcid.org/0000-0002-7784-854X>"

Leia-se:

"<https://orcid.org/0000-0002-1741-5945>"

Rev Bras Saúde Matern Infant. (2020) 20(3): 917-917