

MARCELO MARQUES DE SOUZA LIMA

**AVALIAÇÃO DOPPLERVELOCIMÉTRICA DAS ARTÉRIAS
UTERINAS, UMBILICAL E CEREBRAL MÉDIA EM PACIENTES
SUBMETIDAS A TOCÓLISE COM NIFEDIPINA ORAL:
ESTUDO LONGITUDINAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

SÃO PAULO

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARCELO MARQUES DE SOUZA LIMA

**AVALIAÇÃO DOPPLERVELOCIMÉTRICA DAS ARTÉRIAS
UTERINAS, UMBILICAL E CEREBRAL MÉDIA EM PACIENTES
SUBMETIDAS A TOCÓLISE COM NIFEDIPINA ORAL:
ESTUDO LONGITUDINAL**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Fernandes Moron

Co-orientadora: Profa. Dra. Melania Ramos Amorim

SÃO PAULO

2006

Lima, Marcelo Marques de Souza

Avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, umbilical e cerebral média em pacientes submetidas a tocolise com nifedipina oral: estudo longitudinal. / Marcelo Marques de Souza Lima. – São Paulo, 2006.

viii, 47f.

Tese de Mestrado – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia.

Título em inglês: Dopplervelocimetry analysis of uterines, umbilical and middle cerebral artery in patients with oral nifedipine for tocolytic treatment: Longitudinal study.

1. Tocolise. 2. Prematuridade. 3. Dopplervelocimetria. 4. Nifedipina.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA**

Chefe do Departamento:

Prof. Dr. Antonio Fernandes Moron

Coordenador do curso de Pós-graduação:

Profa. Dra. Rosiane Mattar

Dedicatória

Dedico esta pesquisa a minha querida esposa Carol e aos meus queridos pais, Severino e Zenilda.

Agradecimentos

A Deus e aos meus queridos pais e familiares, por tudo.

Gostaria de expressar meus agradecimentos especiais aos professores Antonio Fernandes Moron e Melania Ramos Amorim, pelas orientações, carinho, respeito e por terem me aceitado como pós-graduando.

À direção da UNIFESP e à coordenação da pós-graduação, por ter sido tão bem recebido.

À direção do IMIP e os professores do mestrado, pela compreensão e paciência.

Aos amigos Alex, Alirio, Orlando, Álvaro, Alexandre, Glaucius, Cinthya e Luciana, pela inestimável colaboração.

A Dona Divalda e Dona Dina, pelo carinho e acolhimento.

A minha esposa Carol, sem você não conseguiria...

Sumário

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Lista de tabelas.....	vii
Resumo.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	4
2. ANÁLISE DA LITERATURA.....	5
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	10
3.1 Pacientes.....	11
3.2 Métodos.....	13
4. FUNDAMENTOS.....	14
4.1 Definição de termos e variáveis.....	15
4.2 Procedimentos, técnicas, testes e exames.....	18
4.3 Critérios para descontinuação do estudo.....	20
4.4 Procedimentos para coleta de dados.....	20
4.5 Processamentos e análise dos dados.....	21
5. RESULTADOS.....	22
6. DISCUSSÃO.....	29
7. CONCLUSÕES.....	36
8. ANEXOS.....	38
9. REFERÊNCIAS.....	43
Abstract	

Listas de Tabelas

Tabela 1 -	Características do grupo estudado.....	23
Tabela 2 -	Média dos índices de resistência das artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média e da média da razão do respectivo índice da artéria umbilical sobre o mesmo parâmetro da artéria cerebral média antes e depois (0h e 5hs) da utilização da nifedipina oral.....	23
Tabela 3 -	Média dos índices de resistência das artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média e da média da razão do respectivo índice da artéria umbilical sobre o mesmo parâmetro da artéria cerebral média antes e depois (5h e 24hs) da utilização da nifedipina oral.....	24
Tabela 4 -	Média dos índices de resistência das artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média e da média da razão do respectivo índice da artéria umbilical sobre o mesmo parâmetro da artéria cerebral média antes e depois (0h e 24hs) da utilização da nifedipina oral.....	25
Tabela 5 -	Média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas, artéria umbilical e artéria cerebral média antes e depois (0h e 5hs) da utilização da nifedipina oral.....	25
Tabela 6 -	Média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas, artéria umbilical e artéria cerebral média após (5hs e 24hs) da utilização da nifedipina oral.....	26
Tabela 7 -	Média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas, artéria umbilical e artéria cerebral média antes e depois (0h e 24hs) da utilização da nifedipina oral.....	26

Resumo

Objetivo: comparar os parâmetros Dopplervelocimétricos (índice de resistência, velocimetria do pico sistólico e relação umbilical / cerebral) na circulação materno-fetal antes e após a utilização da nifedipina como agente tocolítico em gestantes admitidas em um centro de referência entre janeiro de 2004 e janeiro de 2005.

Métodos: foi realizado um estudo de coorte, prospectivo, no qual cada sujeito foi utilizado como seu próprio controle. Foram selecionadas 47 gestantes que receberam terapia tocolítica com nifedipina oral sendo submetidas à avaliação Dopplervelocimétrica das artérias uterinas, umbilical e cerebral média, antes da administração da medicação e nos intervalos de cinco e 24 horas após a primeira dose do fármaco. A comparação da diferença de média dos parâmetros Dopplervelocimétricos, de cada sujeito, entre os valores prévios e posteriores ao uso do agente tocolítico foram analisados pelo teste “t” pareado, adotando-se um nível de significância de 5%. Os dados estatísticos foram apreciados pelo software Minitab.

Resultados: a idade materna média foi de 21 anos \pm 4,8 (DP), a idade gestacional média no momento da realização do exame Dopplervelocimétrico foi de 30 semanas \pm 6,1 (DP) e o número médio de consultas do pré-natal foi 3,4 \pm 2,0 (DP). Foi observada redução significativa do índice de resistência da artéria cerebral média após 24 horas de tocolise com a nifedipina oral ($p < 0,0001$; IC 95% = 0,04 – 0,06), não sendo evidenciadas modificações no mesmo índice nas artérias uterinas, direita e esquerda, bem como na artéria umbilical. A análise da velocimetria do pico sistólico da artéria cerebral média revelou redução estatisticamente significativa do referido parâmetro após a 5ª hora de tocolise com a nifedipina oral ($p=0,001$; IC 95% 11,9-9,9), não sendo evidenciadas modificações do mesmo entre a 5ª e a 24ª hora de uso da medicação. Foi evidenciado aumento da velocimetria do pico sistólico da artéria uterina direita ($p=0,037$; IC 95% 21,6-32,7) e da artéria umbilical ($p=0,038$; IC 11,7-10,9) entre a 5ª e a 24ª hora de tocolise com a nifedipina. **Conclusões:** o uso da nifedipina oral para fins de tocolise, está associado à diminuição do índice de resistência da artéria cerebral média mas não nos demais territórios vasculares. Foi evidenciada redução da velocimetria do pico sistólico no vaso acima citado e um aumento, do mesmo, na artéria uterina direita e artéria umbilical. As modificações encontradas parecem estar associadas ao tempo de uso e ao regime posológico adotado para utilização da medicação.

1. INTRODUÇÃO

A prematuridade é problema de saúde pública mundial, responsável por cerca de dois terços da mortalidade neonatal precoce, acarretando graves prejuízos econômicos e sociais para a população, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Assim como o mecanismo do desencadeamento fisiológico do trabalho de parto a termo não está totalmente esclarecido, os processos fisiopatológicos do trabalho de parto prematuro permanecem ainda com inúmeros questionamentos (Santos et al, 1998).

As contrações miométriais necessitam de um aumento da concentração intracelular de cálcio. Esta por sua vez pode ser influenciada pela atividade dos canais de cálcio “tipo” voltagem dependente. As concentrações dos canais de cálcio voltagem dependente podem variar de acordo com a idade gestacional e sofrem a modulação de fatores endógenos inibidores de sua atividade. Estes fatores moduladores são responsáveis tanto pela manutenção do repouso miométrial como pela transição para sua fase ativa no termo (Sanborn, 2001).

A nifedipina é um derivado diidropiridínico, sendo utilizado pela primeira vez na prática clínica na década de 70. É absorvida rapidamente pela via gastrointestinal, o nível sérico inicial e máximo é alcançado em seis a 15 minutos, respectivamente com duração de efeito de aproximadamente seis horas. O mecanismo de ação é baseado na sua propriedade de inibir a entrada de cálcio no interior do miócito. Esta atuação é decorrente do bloqueio dos canais de membrana, ocasionando diminuição do tônus musculatura lisa vascular (Economy, Abuhamad, 2001).

Os efeitos vasomotores da nifedipina podem ser evidenciados tanto em territórios maternos quanto fetais. A droga tem uma ação inotrópica negativa e inibe a condução átrio-ventricular, além de apresentar efeito vasodilatador coronariano e na circulação periférica. A nifedipina não promove hipotensão em cobaias grávidas. O seu efeito hipotensor parece ser mais evidente nas pacientes hipertensas (Veille et al, 1986; Ducsay et al, 1987; Meyer et al, 1990; King et al, 2003).

Recente metanálise publicada na biblioteca Cochrane avaliou 12 ensaios randomizados envolvendo 1.029 gestantes no total. Foi evidenciado que

a nifedipina é o tocolítico mais eficaz e melhor tolerado do que os β -agonistas e foi concluído que pesquisas posteriores são necessárias para a avaliação do melhor regime posológico e do prognóstico neonatal (King et al, 2003).

De acordo com que foi acima exposto pode-se compreender a importância do uso dos bloqueadores dos canais de cálcio como agentes tocolíticos. A maioria dos estudos compara a nifedipina com os β -agonistas, porém existem dados insuficientes sobre o regime posológico a ser adotado e a duração do tratamento bem como a avaliação de possíveis efeitos da medicação para o conceito.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo principal avaliar a interferência da nifedipina na circulação materno-fetal através da análise Dopplervelocimétrica das artérias uterinas, umbilical e cerebral média em pacientes tratadas com a referida medicação para fins de tocolise.

1.1 Objetivos

Objetivo geral

Foram analisados parâmetros Dopplervelocimétricos nas artérias uterinas, umbilical e cerebral média em pacientes submetidas a tocólise com nifedipina numa maternidade-escola do Recife no ano de 2004.

Objetivos específicos

Em gestantes submetidas a tocólise com nifedipina via oral:

1. Descrever as principais características do grupo estudado (idade materna, idade gestacional e consultas pré-natal).
 2. Comparar a média do índice de resistência e a média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas antes da inibição e depois de cinco e 24 horas da tocólise com nifedipina oral.
 3. Comparar a média do índice de resistência e a média da velocimetria do pico sistólico da artéria umbilical antes da inibição e depois de cinco e 24 horas da tocólise com nifedipina oral.
 4. Comparar média do índice de resistência e a média da velocimetria do pico sistólico da artéria cerebral média antes da inibição e depois de cinco e 24 horas da tocólise com nifedipina oral.
 5. Comparar média da razão do índice de resistência da artéria umbilical sobre o mesmo índice da artéria cerebral média antes da inibição e depois de cinco e 24 horas da tocólise com nifedipina oral.
-

2. ANÁLISE DA LITERATURA

Atualmente as pesquisas têm sido direcionadas tanto para o regime posológico ideal como para a forma de apresentação da droga que proporcione os menores efeitos colaterais materno-fetais.

O esquema posológico adotado por Meza, Ojeda (1996) foi de 30 mg de nifedipina de ação rápida no ataque, sendo 10 mg por via sublingual e 20 mg por via oral. O ataque poderia ser repetido após duas horas caso necessário. Em acompanhamento de sete pacientes foi obtida uma resposta satisfatória em seis delas com o regime posológico adotado. Conforme os autores, não foram evidenciadas alterações significativas da pressão arterial e pulso materno bem como da frequência cardíaca fetal.

Em relação à forma de apresentação, Ghirardini (1991) utilizou a nifedipina de liberação lenta para tocolise em oito pacientes entre 28 e 34 semanas de gestação obtendo sucesso em todos os casos. O autor não observou efeitos adversos materno-fetais. Davis et al (1997), encontraram correlação entre depressão da função miocárdica e o uso da nifedipina de ação rápida utilizada de maneira simultânea com o sulfato de magnésio.

Pesquisas foram realizadas para observar efeitos na pressão sistólica, diastólica e frequência cardíaca materna após o uso da nifedipina para tocolise. Em recente publicação não foram encontradas alterações nos parâmetros citados após três horas do uso da medicação (ataque de 10-40 mg). Contudo com a manutenção da droga (60-160 mg) por períodos de 24 a 48 horas foi evidenciada significativa redução da pressão arterial sistólica e diastólica não sendo observados efeitos na frequência cardíaca materna (Guclu et al, 2006).

Os efeitos colaterais são de extrema importância para a sua utilização na prática clínica. Foi relatado que os efeitos colaterais maternos mais frequentes da nifedipina são a cefaléia, a fadiga e o rubor cutâneo. De uma maneira geral são todos bem tolerados, sendo raramente caso de interrupção do uso da medicação (Pryde et al, 2001).

Algumas pesquisas apontam para a associação do uso da nifedipina com aumento da mortalidade materna por doença cardiovascular, neoplasias e hemorragia digestiva, porém estudos recentes envolvendo casuísticas maiores não evidenciaram estas correlações (Papatsonis et al, 2001).

Foram realizadas pesquisas sobre a toxicidade dos bloqueadores dos canais de cálcio sendo constatado que os dados sobre a toxicidade fetal em animais eram inconsistentes, e que os efeitos teratogênicos foram observados com a utilização de doses supraterapêuticas em fases iniciais da gestação (Tsatsaris, Carbonne, 2001). Confirmando os achados anteriormente descritos foi evidenciado que apesar da nifedipina atravessar a barreira placentária, a medicação não apresenta efeitos teratogênicos (García-Velasco, González, 1998).

Não parece haver, atualmente, questionamentos sobre a eficácia da nifedipina quanto à sua atividade tocolítica. Entretanto, muitos questionamentos sobre a sua interferência na circulação útero-placentária tem sido levantados, como também tem estimulado pesquisas avaliando essa possível influência.

Alguns trabalhos evidenciaram uma diminuição da perfusão fetal com o uso da nifedipina. A administração de nicardipina, cronicamente, em fetos de macaco Rhesus cateterizados, não provocou elevação da frequência cardíaca fetal, porém os fetos ficaram acidóticos e hipoxêmicos. Foi postulado que tais alterações poderiam ser decorrentes da redução do fluxo das artérias uterinas (Ducsay et al, 1987).

Harake et al (1987), administraram nifedipina intravenosa em ovelhas grávidas e constataram que uma infusão de 5µg/kg/min resultou em um aumento do fluxo cerebral fetal. Quando a infusão foi aumentada para 10µg/kg/min houve um decréscimo do fluxo nas artérias uterinas em 21% e do oxigênio arterial fetal em 15% sem haver aumento do fluxo cerebral, fato que não foi evidenciado em outras publicações (Csapo, 1982; Golichowsky, 1985).

García-Velasco, González (1998) avaliaram o fluxo da artéria umbilical em pacientes que foram submetidas à dose de ataque de 30 mg de nifedipina seguidos de 20 a 30 mg a cada quatro a seis horas e outro grupo que foi submetido a tocolise com a ritodrina. A Dopplervelocimetria foi realizada após duas a três horas da primeira dose do tratamento com a nifedipina. Os autores relatam que apesar da análise Dopplervelocimétrica poder sofrer variações com a presença de contrações uterinas, dificilmente estas influenciaram os resultados finais. Nas considerações finais foi constatado não existir diferenças, na análise Dopplervelocimétrica da artéria umbilical, entre os grupos avaliados.

Meyer et al (1990), avaliaram a Dopplervelocimetria da artéria umbilical antes e uma hora depois da inibição com a nifedipina. Foi utilizada uma dose de ataque de 30 mg seguidos de 20 mg a cada seis horas nas primeiras 24 horas e 20 mg a cada oito horas no segundo dia. Os autores não evidenciaram diferenças significativas da relação sístole / diástole nos dois momentos avaliados.

Mari et al (1989), acompanharam 11 fetos cujas mães receberam a nifedipina para tratamento do trabalho de parto prematuro. Todas as gestantes receberam uma dose de ataque de 30mg via oral da medicação seguida de 20mg 4 horas depois da dose inicial. O estudo Dopplervelocimétrico foi realizado antes da medicação e cinco horas após a primeira dose da nifedipina. Os seguintes territórios vasculares foram avaliados: artéria cerebral média, artéria renal, artéria umbilical, ducto arterioso, as valvas pulmonar e aórtica e as artérias uterinas. Não foram constatadas alterações significativas após a inibição, nos vasos avaliados. Os autores concluíram que a nifedipina, no regime posológico avaliado, não esteve associada a efeitos adversos tanto na circulação útero-placentária quanto na fetal.

Guclu et al (2004) avaliaram 21 gestantes que receberam 10 a 40 mg de nifedipina sublingual de ataque durante a primeira hora de tocolise sendo iniciada a manutenção de 60 a 160 mg da medicação após este momento. Os autores pesquisaram parâmetros Dopplervelocimétricos das artérias uterinas, umbilical, cerebral média e das valvas atrioventriculares, além da frequência cardíaca fetal antes e três horas após o uso da nifedipina. Não foram evidenciadas alterações dos índices de pulsatilidade dos vasos pesquisados bem como na razão da resistência da artéria umbilical sobre a artéria cerebral. Os autores observaram não existir interferência da droga nos batimentos cardíacos e no débito cardíaco do conceito, sendo necessário novos estudos para avaliar os efeitos tardios e da manutenção do tocolítico.

Guclu et al (2006), em recente estudo, acompanharam 28 gestantes submetidas a tocolise com nifedipina, sendo que desta vez a avaliação Dopplervelocimétrica foi realizada antes e 24 e 48 horas após o uso da medicação. O esquema posológico adotado bem como as variáveis analisadas

foram semelhantes ao estudo anterior. Os pesquisadores evidenciaram que os índices de pulsatilidade das artérias uterinas e cerebral média diminuíram significativamente após 24 e 48 horas de tocolise, enquanto que o mesmo índice da artéria umbilical não apresentou alterações. A razão do índice de pulsatilidade da artéria cerebral sobre a umbilical caiu significativamente após 24 horas de uso da nifedipina não sendo observadas alterações na frequência e débito cardíacos no mesmo intervalo.

Os efeitos adversos maternos estão bem descritos, e, em virtude do caráter benigno destes, a nifedipina pode ser utilizada com relativa segurança para a mãe (Pryde et al, 2001). Os efeitos adversos fetais ainda são pouco conhecidos e em virtude do largo uso da medicação para fins de tocolise são necessárias pesquisas que estudem de forma especial a possível interferência na circulação materno-fetal.

As publicações sobre os efeitos da nifedipina sobre a circulação materno-fetal são originadas do exterior e escassas, apresentando inclusive um número reduzido as que foram realizadas em seres humanos, como as pesquisas de Marie et al (1989) e Guclu (2006). A ausência de estudos nacionais levanta dúvidas e inquietações a respeito da existência de variações entre diferentes populações.

Um outro aspecto a ser levado em consideração, é que a adoção de diferentes regimes posológicos de tocolise com a nifedipina pelos diversos centros de referência poderia levar a questionamentos sobre desiguais níveis de interferência da referida medicação na circulação materno-fetal.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

3.1.1 População do estudo

Participaram do estudo mulheres gestantes admitidas no Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, que receberam a nifedipina oral como tratamento tocolítico e que aceitaram participar do mesmo através de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

3.1.2 Tamanho amostral

Como não dispomos de dados suficientes na literatura relacionados aos diferentes parâmetros dopplervelocimétricos, e suas respectivas modificações nos territórios vasculares observados, diante da exposição medicamentosa, foi realizado estudo piloto utilizando 35 pacientes.

Posteriormente, foi realizada a análise estatística dos dados preliminares obtidos e determinado o melhor parâmetro a ser utilizado para cálculo do tamanho adequado da amostra. O cálculo foi feito através da seguinte fórmula para dados contínuos:

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times s^2}{d^2}$$

Onde:

N = número de participantes

Z_α = escore Z do erro alfa (1,96 para um erro alfa de 5%)

Z_β = escore Z do erro beta (1,282 para um poder de 90%)

s² = variância, correspondendo ao quadrado do desvio-padrão

d = diferença que se espera encontrar entre a média de cada grupo (μ₁ - μ₂)

Desta forma, utilizou-se para o cálculo do tamanho da amostra o índice de resistência da artéria cerebral média. Sendo considerado um desvio padrão de 0,05 e uma diferença média de 0,03 para haver uma diferença clinicamente significativa. Obteve-se um tamanho de amostra de 33 sujeitos para um erro alfa de 0,05 e um erro beta de 0,02. Prevendo-se uma taxa de perdas de 20% foram selecionadas 50 participantes para a pesquisa.

3.1.3 Critérios de inclusão

- Idade materna entre 18 e 40 anos.
- Gestação única e tópica.
- Idade gestacional entre 24 e 34 semanas e seis dias.
- Feto vivo.
- Dilatação cervical até quatro centímetros.
- Uso da nifedipina como agente tocolítico.
- Bolsa das águas íntegra.
- Termo de consentimento informado preenchida corretamente.

3.1.4 Critérios de exclusão

- Doenças maternas concomitantes, tais como: cardiopatias, pneumopatias, hipertensão arterial, diabetes, doenças infecciosas, SIDA e outras.
 - Doenças obstétricas intercorrentes na gestação como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, corioamnionite e outras.
 - Hipotensão materna.
 - Febre de origem desconhecida.
 - Malformações do trato genital.
 - Miomatose uterina importante.
 - Malformação fetal.
 - Uso de outra medicação para fins de tocolise.
 - Uso de corticóides durante a realização dos exames ultrasonográficos.
-

3.2 Métodos

3.2.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no Centro de Atenção a Mulher (CAM) do Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), localizado na cidade do Recife.

3.2.2 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional, analítico, do tipo coorte, que comparou os parâmetros Dopplervelocimétricos na circulação uterina e fetal, em gestantes submetidas a tocólise com nifedipina.

3.2.3 Variáveis de análise

Dependentes

- Índice de resistência e análise velocimétrica do pico sistólico das artérias uterinas.
- Índice de resistência e análise velocimétrica do pico sistólico da artéria umbilical.
- Índice de resistência e análise velocimétrica do pico sistólico da artéria cerebral média.
- Razão entre os índices de resistência artéria umbilical sobre a artéria cerebral média.

Independente

Momento em relação ao uso da nifedipina: antes, cinco e 24 horas depois.

4. FUNDAMENTOS

4.1 Definição de termos e variáveis

4.1.1 Termos

- Gestação única tópica (critério de inclusão) – gestação com feto único, localizado na cavidade uterina determinada pela ultra-sonografia.
 - Idade gestacional – tempo de duração da gestação, definida pela data da última menstruação e confirmada pela ultra-sonografia, em semanas completas.
 - Dilatação cervical – abertura do colo, avaliada através do toque vaginal bidigital, medida subjetivamente em centímetros.
 - Apagamento cervical – esvaecimento do colo uterino avaliado através do toque vaginal bidigital, avaliada subjetivamente em percentual de encurtamento.
 - Integridade da bolsa das águas – determinada através do toque vaginal bidigital, onde se percebe as membranas íntegras envolvendo a apresentação.
 - Corioamnionite – paciente com temperatura corporal axilar acima de 37,5°C, taquicardia materna, útero doloroso à palpação e/ou corrimento vaginal infeccioso (Lees et al, 1999).
 - Diabetes – glicemia pós prandial maior ou igual a 200 mg/ DL ou dois valores iguais ou maiores no teste oral de tolerância a glicose, de acordo com a tabela de Carpenter e Coustan, conforme rotina do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil de Pernambuco.
 - Pré-eclâmpsia – hipertensão arterial e proteinúria durante a gestação, definida pelos critérios do National High Blood Pressure Working Group (NHBPWG 2000), adotado como rotina do centro de atenção à mulher do Instituto Materno Infantil de Pernambuco.
 - Hipertensão arterial – pressão arterial elevada, acima de 130mmHg para a pressão sistólica e/ou 90mmHg para a pressão diastólica, de acordo com a rotina do serviço, adotando os critérios da NHBPWG 2000.
-

- Hipotensão arterial – pressão arterial sistólica menor que 80mmHg e/ou pressão arterial diastólica menor que 50mmHg.
- Cardiopatia – história de doença cardíaca materna relatada pela paciente ou detectada durante o exame físico inicial.
- Pneumopatia – história de doença respiratória relatada pela paciente ou detectada durante o exame físico inicial.
- Doenças infecciosas – infecções sistêmicas severas que comprometam o estado geral das pacientes como pneumonias, dengue, gastroenterites e outras.
- SIDA – pacientes sabidamente portadoras do vírus HIV, ou teste rápido para HIV positivo durante seu internamento (feito de rotina), ou doença clínica instalada de acordo com os critérios do CDC (Centers for Disease Control and Prevention).
- Malformações do trato genital – malformações uterinas como útero septado, bicorno, didelfo e outras que possam favorecer ao parto prematuro.
- Malformações fetais – diagnóstico de alterações anatômicas fetais detectadas por ultra-sonografia.
- Doenças fetais – alterações do bem estar fetal tais como hidropisia fetal, crescimento intra-uterino retardado e outros que serão detectados pela ecografia.

4.1.2 Variáveis

- ***Índice de resistência das artérias uterinas***

É definido pela equação de Pourcelot: $S-D/S$. Onde “S” corresponde a velocidade sistólica do sonograma obtido e, “D” a velocidade diastólica do mesmo (Pourcelot, 1974).

- ***Análise da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas***

Definido como a velocidade sistólica máxima do sonograma obtido.

- ***Índice de resistência da artéria umbilical***

É definido pela equação de Pourcelot: $S-D/S$. Onde “S” corresponde a velocidade sistólica do sonograma obtido e, “D” a velocidade diastólica do mesmo (Pourcelot, 1974).

- ***Análise da velocimetria do pico sistólico da artéria umbilical***

Definido como a velocidade sistólica máxima do sonograma obtido.

- ***Índice de resistência da artéria cerebral média***

É definido pela equação de Pourcelot: $S-D/S$. Onde “S” corresponde a velocidade sistólica do sonograma obtido e, “D” a velocidade diastólica do mesmo (Pourcelot, 1974).

- ***Análise da velocimetria do pico sistólico da artéria cerebral média***

Definido como a velocidade sistólica máxima do sonograma obtido.

- ***Razão entre os índices de resistência da artéria umbilical e a artéria cerebral média***

Definida como o resultado da divisão entre o índice de resistência da artéria umbilical e mesmo índice da artéria cerebral média (Arbeille, 1987).

- ***Idade gestacional***

É definida pela data da última menstruação, sendo confirmada, quando possível, pela ecografia do primeiro trimestre.

4.2 Procedimentos, técnicas, testes e exames

4.2.1 Procedimentos para alocação e avaliação das pacientes

A pesquisa foi submetida à análise das comissões de ética do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira e da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, obtendo aprovação em ambas comissões para dar início ao estudo.

Os sujeitos foram examinados na emergência da maternidade pelo médico assistente (urgentista), sendo indicado o uso da nifedipina oral como agente tocolítico. Foi explicado o motivo e a importância do projeto de pesquisa, dando ênfase na participação facultativa nas etapas do mesmo, e na garantia para as gestantes da opção de aceitarem ou recusarem participar, sem prejuízo ao seu atendimento médico em nosso serviço, inclusive podendo desistir em qualquer período do estudo.

Antes da administração da nifedipina as pacientes foram submetidas a uma primeira avaliação ecográfica que foi realizada no setor de medicina fetal do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, pelos preceptores (dois) locados naquele setor, durante todos os dias da semana pela manhã e à tarde. O preenchimento do instrumento de coleta foi realizado durante o exame ultra-sonográfico.

A nifedipina foi administrada conforme rotina do serviço, a saber, 20mg por via oral como forma de ataque, seguido por 20mg de 6/6h por via oral durante 24 horas. As variações posológicas foram especificadas em local apropriado do instrumento de coleta.

Após cinco horas da administração da droga (primeira dose) as pacientes retornaram ao setor de medicina fetal para nova avaliação ecográfica. Foram excluídas três pacientes do estudo pacientes que substituíram a nifedipina por outra medicação tocolítica. A atualização do instrumento de coleta foi realizada durante o exame ultra-sonográfico.

A nifedipina oral foi mantida por 24 horas após obtenção da tocolise efetiva, sendo então as pacientes encaminhadas para enfermaria de obstetrícia

de alto risco, onde foram seguidas conforme protocolo próprio do serviço para gestantes com trabalho de parto prematuro.

Aproximadamente após 24 horas da primeira dose da nifedipina, a paciente foi submetida a uma terceira avaliação ecográfica sendo nesta realizada a análise Dopplervelocimétrica final. As novas atualizações deste exame foram incluídas durante a realização do mesmo.

Ao término da coleta de dados as pacientes foram encaminhadas para acompanhamento, sendo que as que obtiveram alta hospitalar foram assistidas no pré-natal de alto risco do Centro de Atenção à Mulher do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, dando por encerrada sua participação no estudo.

4.2.2 Análise Dopplervelocimétrica

Foram avaliadas 47 pacientes submetidas a nifedipina oral como agente tocolítico, sendo observados os critérios de inclusão e exclusão previamente especificados.

As pacientes foram avaliadas pelos preceptores (dois) do setor de medicina fetal do centro de atenção à mulher do Instituto Materno Infantil de Pernambuco, sendo colhidos os parâmetros Dopplervelocimétricos das artérias uterinas direita e esquerda, artéria umbilical e cerebral média antes da tocolise com nifedipina oral e após cinco e 24 horas da primeira dose administrada da medicação, conforme protocolo previamente especificado.

A Dopplervelocimetria das artérias uterinas foi realizada conforme técnica usual. Após a obtenção da imagem ecográfica do ponto de interseção da artéria uterina com os vasos ilíacos foi escolhido o seu ramo ascendente, observando o ângulo de insonação do vaso e procurando mantê-lo mais próximo possível de zero. A mesma técnica foi utilizada para os ambos os lados, direito e esquerdo.

A Dopplervelocimetria da artéria umbilical foi realizada no segmento intermediário entre a inserção placentária e a inserção abdominal daquele vaso observando o ângulo de insonação do mesmo e procurando mantê-lo mais próximo possível de zero.

A análise Dopplervelocimétrica da artéria cerebral média foi realizada na sua porção periférica observando o ângulo de insonação do vaso e procurando mantê-lo mais próximo possível de zero.

Os exames ecográficos serão realizados em aparelho Toshiba-Corevision, equipado com três transdutores de feixe ultra-sônico e Doppler colorido.

4.3 Critérios para descontinuação do estudo

Nenhuma paciente apresentou durante a tocólise hipotensão arterial, taquicardia materna, alterações da ausculta fetal (taquicardia e bradicardia), náuseas e vômitos incoercíveis ou quaisquer outros sinais e sintomas incompatíveis com a segurança da preservação da saúde materna e/ou fetal. Em três casos a nifedipina foi substituída por outra medicação tocolítica por não obter êxito na inibição das contrações.

A realização do exame ecográfico com os itens especificados no instrumento de coleta ocorreu de forma prevista nas observações das normas técnicas do exame não existindo casos de descontinuação do estudo por esta razão.

4.4 Procedimentos para coleta de dados

Os dados foram registrados em instrumento de coleta padronizado previamente para entrada dos dados no computador (Anexo 2).

Foi adotada lista de checagem com os critérios de inclusão e exclusão e os parâmetros clínicos analisados (variáveis). O mestrando participou ativamente na coleta dos dados e na supervisão dos dados colhidos, e realizou revisões periódicas a cada dez formulários preenchidos.

4.5 Processamento e análise dos dados

Foi criado banco de dados específico no software Epi-Info 2000, sendo os dados digitados duas vezes, em épocas e por pessoas diferentes, obtendo-se ao final uma listagem para correção de eventuais erros de digitação, com supervisão do próprio mestrando, formulário a formulário.

No término da entrada de todos os formulários nos dois bancos de dados foi realizada a revisão final, comparando-se as listagens e completando-se os dados ausentes pelos processos acima mencionados. O banco de dados definitivo foi então exportado para o pacote de análise estatística no programa MINITAB, porque este possibilitava o estudo requerido (teste “t” pareado). O banco de dados foi ainda submetido a testes de consistência e limpeza das informações, gerando-se cópias de segurança em disquetes e mídias de CD.

A análise dos dados foi realizada pelo pesquisador e este, por sua vez foi supervisionado por sua co-orientadora, no programa MINITAB. Como todas as variáveis de análise são quantitativas, foi utilizado o teste “t” pareado para comparar os índices Dopplervelocimétricos antes e depois da inibição com nifedipina, visto que foi encontrada uma distribuição normal nas variáveis estudadas.

5. RESULTADOS

Foram acompanhadas 47 pacientes submetidas a tocólise com nifedipina oral. A média de idade foi 21,1 anos, a média de idade gestacional foi de 30 semanas, sendo encontrado um número médio de consultas pré-natal de 3,4 (Tabela 1).

Tabela 1 – Características do grupo estudado

Características	Média	Desvio-Padrão
Idade materna (anos)	21,1	4,8
Idade gestacional (semanas)	30	6,1
Consultas do pré-natal	3,4	2,0

Não foram evidenciadas modificações estatisticamente significantes na média dos índices de resistência das artérias uterinas, umbilical, cerebral média e na média da razão da artéria umbilical sobre artéria cerebral do referido índice, após cinco horas de tocólise com a nifedipina oral, quando comparados aos índices prévios ao uso da medicação (Tabela 2).

Tabela 2 – Média dos índices de resistência das artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média e da média da razão do respectivo índice da artéria umbilical sobre o mesmo parâmetro da artéria cerebral média antes e depois (0h e 5hs) da utilização da nifedipina oral

Vasos e razão umbilical / cerebral	Índice de Resistência (X ± DP)		
	0h	5 horas	p
Artéria uterina direita	0,52 ± 0,09	0,52 ± 0,07	0,779
Artéria uterina esquerda	0,53 ± 0,09	0,54 ± 0,09	0,546
Artéria umbilical	0,61 ± 0,06	0,60 ± 0,06	0,558
Artéria cerebral média	0,85 ± 0,04	0,85 ± 0,04	1,000
Razão Umbilical / Cerebral	0,72 ± 0,07	0,71 ± 0,07	0,561

Não foram evidenciadas alterações estatisticamente significantes na média dos índices de resistência das artérias uterinas, umbilical, entre a 5ª e a 24ª hora de tocolise com a nifedipina oral, quando comparados aos índices prévios ao uso da medicação (Tabela 3).

De forma semelhante, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na média da razão do índice de resistência da artéria umbilical sobre o respectivo índice da artéria cerebral, no mesmo período. Na artéria cerebral média, entretanto evidenciou-se redução da média do referido índice entre a 5ª e a 24ª hora de tocolise com a nifedipina oral, quando comparados aos índices prévios ao uso da medicação (Tabela 3).

Tabela 3 – Média dos índices de resistência das artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média e da média da razão do respectivo índice da artéria umbilical sobre o mesmo parâmetro da artéria cerebral média antes e depois (5h e 24hs) da utilização da nifedipina oral

Vasos e razão umbilical / cerebral	Índice de Resistência ($X \pm DP$)		
	5h	24 horas	<i>p</i>
Artéria uterina direita	0,52 ± 0,07	0,52 ± 0,07	0,818
Artéria uterina esquerda	0,54 ± 0,08	0,54 ± 0,09	0,773
Artéria umbilical	0,60 ± 0,06	0,59 ± 0,06	0,180
Artéria cerebral média	0,85 ± 0,04	0,81 ± 0,06	< 0,001
Razão Umbilical / Cerebral	0,71 ± 0,07	0,73 ± 0,08	0,151

Não foram evidenciadas modificações estatisticamente significantes na média dos índices de resistência das artérias uterinas, umbilical, bem como na média da razão do mesmo índice da artéria umbilical sobre o respectivo índice da artéria cerebral, após 24 horas de tocolise com a nifedipina oral, quando comparados aos índices prévios ao uso da droga. Entretanto, na artéria cerebral média, foi observada redução da média do mesmo índice após 24 horas do uso da medicação (Tabela 4).

Tabela 4 – Média dos índices de resistência das artérias uterinas, artéria umbilical, artéria cerebral média e da média da razão do respectivo índice da artéria umbilical sobre o mesmo parâmetro da artéria cerebral média antes e depois (0h e 24hs) da utilização da nifedipina oral

Vasos e razão umbilical / cerebral	Índice de Resistência (X ± DP)		
	0h	24 horas	p
Artéria uterina direita	0,52 ± 0,09	0,52 ± 0,07	0,933
Artéria uterina esquerda	0,53 ± 0,09	0,54 ± 0,09	0,722
Artéria umbilical	0,61 ± 0,06	0,59 ± 0,06	0,159
Artéria cerebral média	0,85 ± 0,04	0,81 ± 0,06	< 0,001
Razão Umbilical / Cerebral	0,72 ± 0,07	0,73 ± 0,08	0,394

Na avaliação da velocimetria do pico sistólico foi evidenciada redução estatisticamente significativa da média deste após cinco horas de tocolise com a nifedipina oral, apenas na artéria cerebral média, não havendo modificações do referido parâmetro nos demais territórios vasculares (Tabela 5).

Tabela 5 – Média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas, artéria umbilical e artéria cerebral média antes e depois (0h e 5hs) da utilização da nifedipina oral

Vasos	Velocimetria do pico sistólico (X ± DP)		
	0h	5 horas	p
Artéria uterina direita	61,3 ± 29,9	55,1 ± 21,6	0,126
Artéria uterina esquerda	69,7 ± 40,3	65,8 ± 26,3	0,513
Artéria umbilical	31,9 ± 10,3	28,4 ± 11,7	0,112
Artéria cerebral média	41,5 ± 11,9	34,7 ± 9,9	0,001

Entre a 5^a e a 24^a hora da tocolise com a nifedipina oral foi constatado aumento da média da velocimetria do pico sistólico na artéria uterina direita e na artéria umbilical (Tabela 6).

Tabela 6 – Média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas, artéria umbilical e artéria cerebral média após (5hs e 24hs) da utilização da nifedipina oral

Vasos	Velocimetria do pico sistólico ($X \pm DP$)		
	5h	24 horas	<i>p</i>
Artéria uterina direita	55,1 ± 21,6	65 ± 32,7	0,037
Artéria uterina esquerda	65,8 ± 26,3	68,5 ± 26,3	0,595
Artéria umbilical	28,4 ± 11,7	33,1 ± 10,9	0,038
Artéria cerebral média	34,7 ± 9,9	37,4 ± 12,7	0,130

Quando se comparou a média da velocimetria do pico sistólico dos valores prévios ao uso da nifedipina com os encontrados após 24 horas de tocolise, não foram encontradas modificações estatisticamente significativas destes nas artérias uterinas, umbilical e cerebral média (Tabela 7).

Tabela 7 – Média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas, artéria umbilical e artéria cerebral média antes e depois (0h e 24hs) da utilização da nifedipina oral

Vasos	Velocimetria do pico sistólico ($X \pm DP$)		
	0h	24 horas	<i>p</i>
Artéria uterina direita	61,3 ± 29,9	65 ± 32,7	0,466
Artéria uterina esquerda	69,7 ± 40,3	68,5 ± 26,3	0,861
Artéria umbilical	31,9 ± 10,3	33,1 ± 10,9	0,597
Artéria cerebral média	41,5 ± 11,9	37,4 ± 12,7	0,069

A representação esquemática da média do índice de resistência da artéria cerebral média demonstra que a redução deste índice inicia-se após a 5ª hora de tocolise com a nifedipina. Ao término da 24ª hora de tocolise, a média dos referidos índices apresentou diminuição estatisticamente significativa quando comparada a níveis prévios à administração do fármaco (Figura 1).

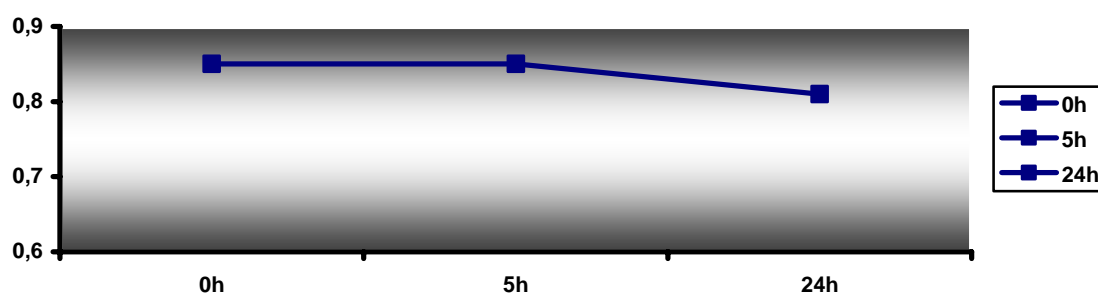


Figura 1 – Média do índice de resistência da artéria cerebral média antes e depois (5h e 24h) da utilização da nifedipina oral.

A representação gráfica da média da velocimetria do pico sistólico da artéria cerebral média evidencia diminuição estatisticamente significativa após a 5ª hora de tocolise com a nifedipina oral. Contudo, não se observou redução significativa deste parâmetro após a 24ª hora de tocolise, quando comparado a níveis prévios do uso da medicação (Figura 2).

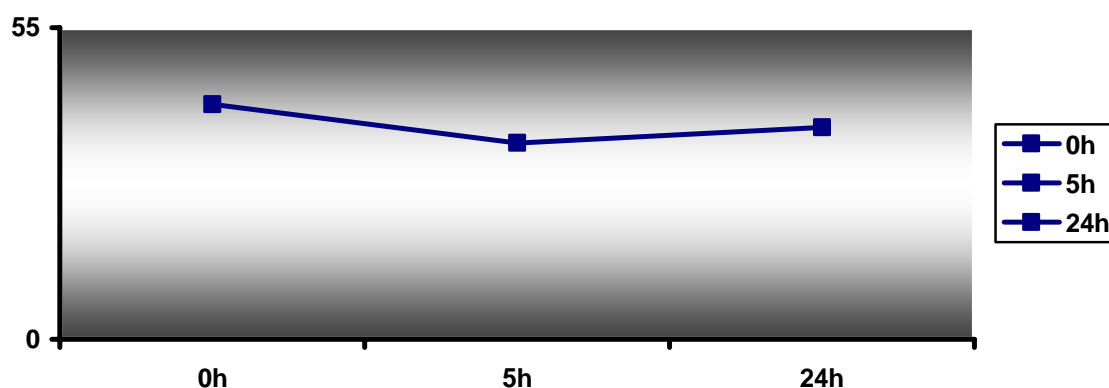


Figura 2 – Média da velocimetria do pico sistólico da artéria cerebral média antes e depois (5h e 24h) da utilização da nifedipina oral.

O modelo esquemático da média da velocimetria do pico sistólico da artéria uterina direita constatou aumento estatisticamente significante entre a 5ª e a 24ª hora de tocolise com a nifedipina oral. Todavia, não se evidenciou alteração significativa deste parâmetro após a 24ª hora de tocolise, quando comparado a níveis prévios do uso da medicação (Figura 3).

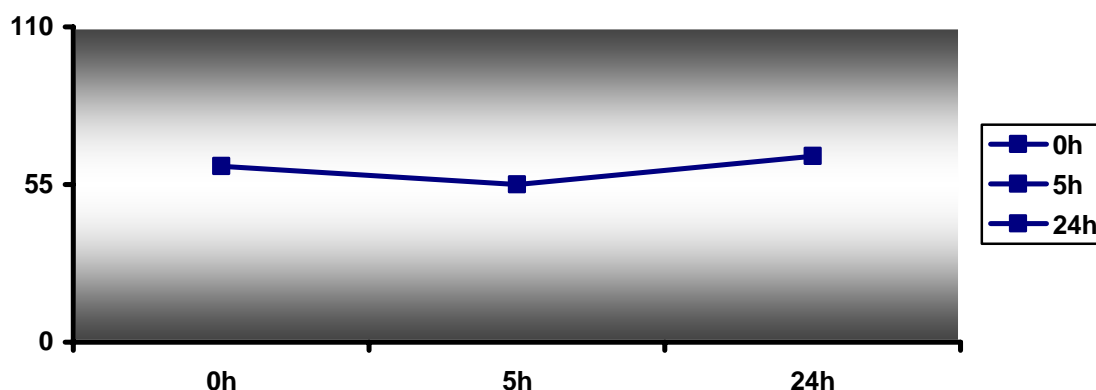


Figura 3 – Média da velocimetria do pico sistólico da artéria uterina direita antes e depois (5h e 24h) da utilização da nifedipina oral.

O modelo representativo da média da velocimetria do pico sistólico da artéria umbilical observou aumento estatisticamente significante entre a 5ª e a 24ª hora de tocolise com a nifedipina oral. Entretanto, não foi constatada alteração significativa deste parâmetro após a 24ª hora de tocolise, quando comparado a níveis prévios do uso da medicação (Figura 4).

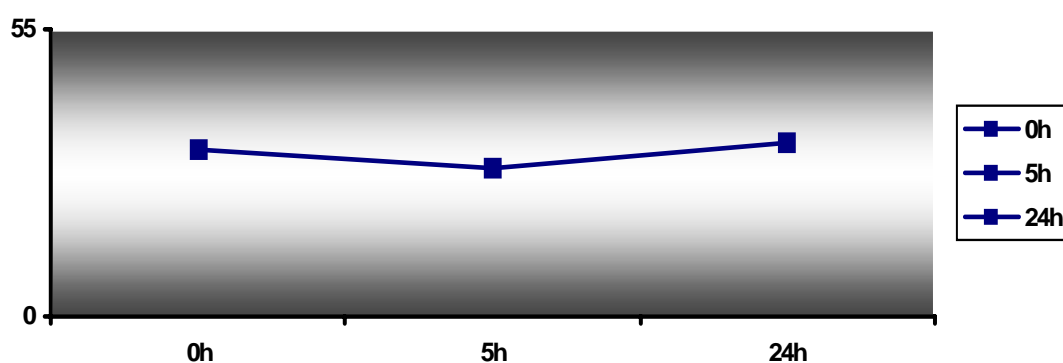


Figura 4 – Média da velocimetria do pico sistólico da artéria umbilical antes e depois (5h e 24h) da utilização da nifedipina oral.

6. DISCUSSÃO

A média da idade materna, no grupo estudado foi de 21,1 anos de idade e a idade gestacional média foi de 30 semanas de gestação. De acordo com informações existentes na literatura a faixa etária de elevado risco materno e fetal, não apenas para prematuridade, é menor de 15 anos, sendo a faixa de 15 a 20 anos considerada de risco moderado (Camano et al, 2003). A idade gestacional de incidência do trabalho de parto prematuro é considerada variável, portanto neste e no quesito idade materna as pacientes avaliadas, nesta pesquisa, não apresentaram parâmetros de destaque.

No perfil do grupo estudado a média de consultas da assistência pré-natal foi de 3,4 (Tabela 1), sendo considerado baixo número pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial de Saúde. Esta evidência está em concordância com informações já consolidadas na literatura associando o número reduzido de consultas do pré-natal com a prematuridade (Leal et al, 2004).

A média dos índices de resistência das artérias uterinas e umbilical não apresentou modificações estatisticamente significativas após 24 horas de tocólise com a nifedipina oral. Estas evidências são concordantes com observações de publicações anteriores sobre o tema que não encontraram, da mesma forma, modificações Dopplervelocimétricas nos referidos territórios vasculares (González, 1998; Mari et al, 1989; Guclu et al, 2004).

As publicações que avaliam parâmetros Dopplervelocimétricos após tocólise com a nifedipina oral são relativamente escassas e, revisando os bancos de dados MEDLINE, LILACS, SciELO e o registro de ensaios clínicos controlados da Biblioteca Cochrane, encontramos apenas cinco estudos (González, 1998; Meyer, 1990; Mari et al, 1989; Guclu et al, 2004; Guclu et al, 2006).

A evidência de redução dos índices de pulsatilidade das artérias uterinas, após 24 horas de tocólise com a nifedipina oral foi encontrada em apenas uma publicação (Guclu et al, 2006). Os diferentes parâmetros Dopplervelocimétricos analisados, índice de pulsatilidade no referido estudo, em contraste com o índice de resistência no presente acompanhamento podem ter influenciado os achados discordantes. Entretanto, seria mais provável inferir que as variações existentes entre os regimes posológicos adotados nas diferentes pesquisas (menores concentrações do fármaco no estudo atual) podem ter sido determinantes na discrepância dos resultados observados.

A análise da média da velocimetria do pico sistólico das artérias uterinas e umbilical evidenciou aumento do referido parâmetro apenas na artéria uterina direita e na artéria umbilical. Esta elevação ocorreu somente entre a 5^a e a 24^a hora de tocolise com a nifedipina oral. Entretanto, quando foram comparados os valores prévios com os resultados após 24 horas de uso da medicação não foram encontradas modificações velocimétricas estatisticamente significativas.

Os resultados acima expostos refletem a atuação “lenta” da nifedipina, pois estão relacionados ao intervalo da 5^a até a 24^a hora, portanto, com a dose de manutenção da medicação. A modificação velocimétrica apenas na uterina direita poderia ser explicada pelos mecanismos de localização predominante da massa placentária, havendo no grupo de estudo uma localização preferencial, possivelmente à esquerda. Esta inferência, todavia, fica apenas como hipótese, visto que não foi objetivo do presente estudo discriminar a posição intra-útero daquele órgão.

No presente estudo o aumento da velocimetria na artéria uterina direita não foi suficiente para modificar a sua resistência, visto que o respectivo índice não apresentou modificações após 24 horas de tocolise com a nifedipina. Da mesma forma, a elevação da velocimetria do pico sistólico na artéria umbilical não modificou o seu índice de resistência.

Não foram identificadas, nas fontes de dados consultadas, publicações que avaliassem a velocimetria do pico sistólico dos territórios vasculares após tocolise com a nifedipina. Diferentemente dos índices de pulsatilidade, resistência e relação sístole sobre a diástole, a análise Doppler da velocimetria do pico sistólico tem relação com o ângulo em que o vaso está sendo insonado. Apesar da padronização do local de insonação ser rigorosamente seguida, no presente estudo, a pesquisa da velocidade sistólica nas artérias uterinas e umbilical pode ser sensivelmente modificada pela variação do ângulo em que estes territórios vasculares são avaliados (Mari, 2000). Desta forma, estudos posteriores são necessários objetivando comprovar a existência das modificações, acima expostas, e o que estas representariam para o acompanhamento materno-fetal.

A avaliação Dopplervelocimétrica também evidenciou redução da média do índice de resistência da artéria cerebral média após tocólise com nifedipina oral, na pesquisa atual. Esta redução foi constatada entre a 5ª e a 24ª hora de uso da medicação, sendo significativa quando comparados valores prévios. As modificações observadas refletem, principalmente, o regime de manutenção da medicação utilizado no protocolo de inibição do trabalho de parto prematuro.

A média da velocimetria do pico sistólico da artéria cerebral média diminuiu significativamente após a 5ª hora de tocólise, porém apresentou redução sem significância estatística após 24 horas de uso da nifedipina oral. Evidenciou-se que a respectiva diminuição obteve valores próximos da relevância estatística, que poderia ou não ser demonstrada com um número maior de pacientes avaliados. Assim, a redução da resistência da artéria cerebral média poderia estar relacionada com a diminuição da sua velocidade de pico sistólico, que é componente numerador da constituição do índice de resistência. A inclusão do estudo da velocidade sistólica auxiliou, portanto, na compreensão do(s) mecanismo(s) envolvidos naquelas alterações.

A redução acima observada pode também ser explicada pela própria farmacodinâmica e cinética da nifedipina. É conhecida a capacidade da droga de atravessar a barreira placentária (González, 1998). Além desta propriedade, a medicação age inibindo a entrada de cálcio no interior do miócito decorrente do bloqueio dos canais de membrana, levando a uma diminuição do tônus musculatura lisa vascular, o que levaria a redução da resistência na artéria cerebral média (Economy, Abuhamad, 2001).

Os efeitos vasomotores acima citados podem ser evidenciados tanto em territórios maternos quanto fetais. Além disso, é sabido que a nifedipina tem ação inotrópica negativa inibindo a condução átrio-ventricular, podendo inclusive levar a um efeito vasodilatador na circulação coronariana (Veille et al, 1986; Ducsay et al, 1987; Meyer et al, 1990; King et al, 2003). Desta forma, além da ação nos territórios vasculares, também é possível que a medicação apresente atuação no miocárdio fetal. Contudo, tanto a farmacocinética quanto farmacodinâmica intra-uterina, do bloqueador do canal de cálcio não estão totalmente esclarecidas.

Os efeitos conhecidos da nifedipina sobre o miocárdio poderiam explicar as modificações Dopplervelocimétricas encontradas tanto no território materno (artérias uterinas), como no fetal (artéria cerebral média). Entretanto, os efeitos colaterais maternos mais freqüentes da nifedipina são a cefaléia, a fadiga e o flush cutâneo (Pryde et al, 2001), de forma que a depressão do miocárdio materno não é observada nas dosagens que habitualmente são utilizadas para fins de tocólise.

Aparentemente, as modificações na artéria cerebral média apontam para uma possível atuação local da nifedipina, ou seja, o efeito bloqueador dos canais de cálcio na túnica média da parede arterial determinaria a redução do seu respectivo índice de resistência.

A concepção de uma ação local do medicamento é reforçada por informações de publicações anteriores sobre o tema. Guclu et al (2006) não evidenciaram modificações significativas na freqüência e débito cardíaco fetal após tocólise com nifedipina oral, sugerindo que o efeito inotrópico negativo do fármaco sobre o miocárdio não é observado, de forma significativa, na vida intra-uterina.

O tempo de uso do bloqueador da nifedipina parece desempenhar papel importante na interferência da resistência na artéria cerebral média, visto que em publicações anteriores não foram constatadas modificações deste quando o intervalo de tempo de uso da nifedipina era menor ou igual a cinco horas (Mari et al, 1989; Guclu et al, 2004). Estudos contemplando o mesmo tema encontraram redução do índice de resistência do referido vaso quando a avaliação Dopplervelocimétrica foi realizada com um intervalo de uso do bloqueador do canal de cálcio superior a 24 horas (Guclu et al, 2006).

As possíveis repercussões perinatais das alterações velocimétricas encontradas na artéria cerebral média poderiam ser agrupadas, didaticamente, em duas categorias, as repercussões fetais ou imediatas e as repercussões neonatais ou tardias.

No estudo atual, foi avaliada a média da relação umbilical sobre cerebral, antes e após tocólise com a nifedipina oral; esta razão é um conhecido indicador de bem estar fetal (Piazzze et al, 2005). Não foram

evidenciadas alterações da média da razão dos índices de resistência da artéria umbilical sobre a artéria cerebral média, apontando que não ocorreu inversão desta relação, apesar de ter sido evidenciada redução da resistência da artéria cerebral média.

As informações acima expostas sinalizam que, possivelmente, as alterações Dopplervelocimétricas encontradas na artéria cerebral média após tocólise com a nifedipina oral não levaram a repercussões fetais. Todavia, estudos posteriores são necessários objetivando avaliar o bem estar fetal em outros territórios vasculares utilizados para avaliação do bem estar fetal, como, por exemplo, o ducto venoso (Carvalho et al, 2005).

As possíveis repercussões tardias ou neonatais também demandam estudos posteriores que incluam, entre outros parâmetros avaliados, o intervalo ocorrido entre a tocólise e o nascimento, os escores de Apgar do primeiro e quinto minuto, as complicações respiratórias e metabólicas, bem como as admissões em UTI neonatal. Entretanto, considerando a farmacocinética da nifedipina, é provável que os seus efeitos cessem dentro de 24 horas da última administração do fármaco, não levando a repercussões tardias.

Guclu et al (2006), não evidenciaram mortes fetais e não encontraram insuficiência respiratória ou quaisquer efeitos adversos após o nascimento em conceptos de pacientes que utilizaram a nifedipina oral e apresentaram alterações Dopplervelocimétricas. A realização de acompanhamento que avalie as repercussões neonatais da tocólise com a nifedipina precisa considerar, entre outras, variáveis importantes como a prematuridade, que sabidamente está associada a morbidade e mortalidade neonatais (Iams et al, 2004; Cunningham et al, 2005).

No presente estudo, foram acompanhadas 47 gestantes tratadas com a nifedipina para fins de tocólise, número considerável quando comparado aos demais estudos publicados sobre o tema. Além do número considerável de pacientes, na atual pesquisa foi avaliada a velocimetria do pico sistólico dos territórios vasculares, sendo esta informação valiosa no sentido de compreender melhor as alterações Dopplervelocimétricas encontradas.

É provável que as variações existentes nos diferentes esquemas posológicos de ataque e manutenção da nifedipina tenham influência sobre as eventuais modificações encontradas no estudo Dopplervelocimétrico. Desta maneira, podemos inferir que as alterações encontradas na circulação fetal neste estudo refletem o esquema posológico adotado no serviço o qual foi realizado.

De acordo com estudos recentes, a nifedipina é um tocolítico eficaz e apresenta efeitos colaterais maternos que são geralmente bem tolerados (King et al, 2003). As modificações Dopplervelocimétricas encontradas, após tocolise com o fármaco, neste e em acompanhamentos anteriores, apontam para uma interferência da medicação na circulação intra-uterina.

Sugerimos, portanto, que os futuros ensaios clínicos randomizados objetivando estudar e comparar diferentes agentes tocolíticos deverão considerar os parâmetros Dopplervelocimétricos das artérias uterinas, umbilical e cerebral média como um dos critérios de elegibilidade de uma determinada droga. Esta avaliação possibilitaria não apenas encontrar o tocolítico mais eficaz, mas principalmente a medicação ou o regime posológico adotado que levaria a menor repercussão na circulação materno-fetal.

Estudos posteriores são recomendados visando a comparar os parâmetros Dopplervelocimétricos com os diferentes esquemas posológicos adotados para tocolise com nifedipina, investigando o período em que persistem as modificações Dopplervelocimétricas após a suspensão do tocolítico e suas eventuais implicações no prognóstico perinatal. Tais estudos podem fornecer informações valiosas para se chegar a um regime posológico de tocolise seguro e eficaz para a nifedipina oral.

7. CONCLUSÕES

A avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas, umbilical e cerebral média em pacientes submetidas a tocólise com nifedipina oral, concluiu que:

- 1 O grupo estudado apresentou média de 21,1 anos de idade, 30 semanas de gestação e 3,4 consultas de pré-natal.
 - 2 Não ocorreram modificações estatisticamente significativas no índice de resistência das artérias uterinas. Observou-se aumento da velocimetria do pico sistólico da artéria uterina direita entre a 5^a e a 24^a hora de tocólise com nifedipina oral.
 - 3 Não ocorreram modificações estatisticamente significativas no índice de resistência da artéria umbilical. Evidenciou-se aumento da velocimetria do pico sistólico da artéria umbilical entre a 5^a e a 24^a hora de tocólise com nifedipina oral.
 - 4 Encontrou-se redução do índice de resistência da artéria cerebral média após 24 horas de tocólise com a nifedipina. Foi observada redução da velocimetria do pico sistólico da artéria cerebral média após cinco horas de tocólise com a nifedipina oral.
 - 5 Não foram observadas alterações estatisticamente relevantes na média da razão do índice de resistência da artéria umbilical sobre o mesmo índice da artéria cerebral média.
-

8. ANEXOS

NIFEDIPINA:

Dose de ataque: Dose de manutenção: Tempo de uso: Efeito colateral (qual)

PARÂMETROS ECOGRÁFICOS:

- PRIMEIRA USG (ANTES DO TOCOLÍTICO):

- DATA DA USG // DUM: - GESTAÇÃO: Única Múltipla - CF(fêmur): compatível não compatível - ILA: - PBF: normal alterado

- DOPPLERVELOCIMETRIA:

→ Uterina D (IR): → Uterina E (IR): → Umbilical (IR): → Artéria cerebral média (IR): ASSOCIAÇÃO COM OUTRO TOCOLÍTICO(?) SIM NÃO

- SEGUNDA USG (5 HORAS APÓS O TOCOLÍTICO):

- DOPPLERVELOCIMETRIA:

→ Uterina D (IR): → Uterina E (IR): → Umbilical (IR): → Artéria cerebral média (IR): - ILA: - PBF: normal alterado ASSOCIAÇÃO COM OUTRO TOCOLÍTICO(?) SIM NÃO

- TERCEIRA USG (24 HORAS APÓS O TOCOLÍTICO):

- PESO FETAL ESTIMADO EM GRAMAS (DBP, F, CA):

- DOPPLERVELOCIMETRIA:

→ Uterina D (IR): → Uterina E (IR): → Umbilical (IR): → Artéria cerebral média (IR): - ILA: - PBF: normal alterado ASSOCIAÇÃO COM OUTRO TOCOLÍTICO(?) SIM NÃO

Anexo 3 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade Federal de São Paulo

Comitê de Ética em Pesquisa

São Paulo, 23 de julho de 2004.
CEP 0713/04

Ilmo(a). Sr(a)
Pesquisador(a) MARCELO MARQUES DE SOUZA LIMA
Disciplina/Departamento: Obstetrícia/Tocoginecologia da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Padrão de análise Dopplervelocimétrica das artérias uterinas, umbilical e corúbica média em pacientes com trabalho de parto prematuro induzido com nitroglicina oral".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo do consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em 19/janeiro/2005.
5. Apresentar segundo relatório parcial em 18/julho/2005.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patentáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

9. REFERÊNCIAS

Arbeille AR, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler-array system in the normal and pathological pregnancies. *Ultrasound in Med Biol* 1987;13(6):329-37.

Camano L, Souza E, Sass N, Mattar R. Obstetrícia fisiológica. In: Camano L, Souza E, Sass N, Mattar R. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina - Obstetrícia*. 1a ed. Barueri (SP): Manole; 2003. p.11-3.

Carvalho FH, Moron AF, Mattar R, Santana RM, Murta CG, Barbosa MM, Torloni MR, Kulay Junior L. Ductus venosus Doppler velocimetry to predict acidemia at birth in pregnancies with placental insufficiency. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51(4):221-7.

CDC – Centers For Disease Control And Prevention
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4813a2.htm>

Csapo AI. Deactivation of the uterus during normal and premature labor at the calcium antagonist nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:483.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gistrap III LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 855-80.

Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52(3):198-201.

Ducsay CA, Thompson JS, Wu AT, Novy MJ. Effects of calcium blocker (nifedipine) tocolysis in rhesus macaques: fetal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1482-6.

Economy KE, Abuhamad AZ. Calcium channel blockers as tocolytics. *Semin Perinatol* 2001;25(5):264-71.

García-Velasco JA, González AG. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 1998;6:1239-44.

Ghirardini G. Long term treatment with nifedipine retard to suppress preterm labour. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1991;18(1):35-7.

Golichowsky AM. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1134-40.

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;24:761-5.

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.

Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003-8.

Iams JD, Creasy RK. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 623-61.

King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003.

Leal MC, Gama SG, Campos MR, Cavalini LT, Garbayo LS, Brasil CL, Szwarcwald CL. Factors associated with perinatal morbidity and mortality in a sample of public and private maternity centers in the City of Rio de Janeiro, 1999-2001. *Cad Saude Publica* 2004;20(Suppl 1):20-33.

Lees CC, Lojaco A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, White IR, Campbell S. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *Obstet Gynecol* 1999;94:403-8.

Mari G, Kirshon B, Moise KJ, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(6 Pt 1):1514-8.

Mari, G. For the collaborative group for doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Eng J Med* 2000;342:9-13.

Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990;35(6):649-53.

Meza J, Ojeda I. Nifedipina como agente tocolítico en la amenaza de parto pretérmino / Nifedipine as tocolitic agent in the preterm labor threat. Caracas; s.n; dic. 1996. 47 p. ilus, tab.

Papatsonis DN, Lok CA, Bos JM, Geijn HP, Dekker GA. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97(2):122-40.

Piazzze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Prognostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(3):233-7.

Pourcelot L. Application cliniques de l'examen Doppler transcutane. In: Perronneau P, ed. Velocimetrie Ultrasonore Doppler. Paris: Seminaire INSERM; 1974. p.213-40.

Pryde PG, Besinger RE, Gianopoulos JG, Mittendorf R. Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Semin Perinatol* 2001;25(5):316-40.

Sanborn BM. Hormones and calcium: mechanisms controlling uterine smooth muscle contractile activity. *Exp Physiol* 2001;86(2):223-37.

Santos LC, Porto AMF, Amorim MMR, Guimarães VB. *Obstetrícia – Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro: Medsi; 1998.

Tsatsaris V, Carbonne B. Tocolysis with calcium-channel-blockers. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(3):246-51.

Veille JC, Bissonnette JM, Hohimer AR, Knopp S, Koch P. The effect of a calcium channel blocker (nifedipine) on uterine blood flow in the pregnant goat. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1160-3.

Abstract

Purpose – To evaluate Doppler parameters (resistance index, systolic peak flow velocimetry and U/C ratio) in maternal-fetal circulation before and after tocolysis with oral nifedipine in women assisted in a reference center at January 2004 to January 2005. **Methods** – A prospective observational cohort analysis was performed whom each subject was your own control group. Forty-seven pregnant women that received nifedipine for tocolysis were included and Doppler assessment of uterines, umbilical and middle cerebral arteries was made before and after five to 24 hours of initial drug administration. The mean difference values obtained in Doppler parameters before and after tocolysis in each subject were analyzed by combined “t” test, adopting a 5% significance level. Statistical analysis was performed by Minitab software. **Results** – Maternal mean age was 21 years old \pm 4.8 (SD), gestational media week during Doppler exam was 30 \pm 6.1 (SD) and 3.4 \pm 2.0 (SD) was media pre-natal counseling. Middle cerebral artery resistance index significantly decreased after 24 hour of nifedipine tocolysis ($p < 0.0001$; CI 95% = 0.04 – 0.06), the same parameter didn’t alter in uterines and umbilical arteries. Systolic peak flow velocimetry in middle cerebral artery reduced significantly during the fifth hour tocolysis but didn’t modify at fifth to 24th hour using medication. Systolic peak flow velocimetry increased in right uterine ($p = 0.037$; CI 95% 21.6 – 32.7) and umbilical artery ($p = 0.038$; CI 11.7 – 10.9) at fifth to 24th hour of nifedipine tocolysis. **Conclusions:** Nifedipine tocolysis is associated with a decreased resistance index in middle cerebral artery but not in other vascular territories. A reduction of systolic peak flow velocimetry was noticed in right uterine, umbilical and middle cerebral artery. Present research findings seem to be related to time use medication and posology protocol adopted.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)