



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em
Evidências**

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário das Evidências e Recomendações sobre o
uso de Atosiban na inibição do trabalho de parto
prematuro**

Canoas, julho de 2009

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky (mlavinsky@terra.com.br)

Dra. Mariana Vargas Furtado,

Dr. Fernando H. Wolff, e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médica Consultora – Ginecologista e Obstetra

Dra Maria Lúcia Rocha Oppermann

Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Mai-09

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Junho-09

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Julho-09

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Agosto-09

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso de Atosiban para o tratamento de parto prematuro, elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

Níveis de Evidência:

- | | |
|---|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas. |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados. |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas. |

1. CONDIÇÃO CLÍNICA: Parto Prematuro

O trabalho de parto prematuro (TPP) é definido como nascimento que ocorra antes de 37 semanas de gestação. É maior causa de mortalidade infantil nos Estados Unidos, considerando suas seqüelas. A maioria dos casos ocorre espontaneamente (70 a 80%) e os demais 20 a 30% são devidos a intervenções médicas, por indicação materna ou fetal¹.

Acredita-se que vários processos patogênicos estejam envolvidos com o TPP, sendo os mais importantes a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno ou fetal, hemorragia placentária, infecção e distensão uterina patológica¹.

Entre as manifestações clínicas do trabalho de parto prematuro estão as contrações prematuras. Estudos demonstram que cerca de 30% dos TPP são resolvidos espontaneamente e 50% das hospitalizações por TPP evoluirão para parto a termo. Outras manifestações são cólicas, dor lombar, contrações uterinas leves e irregulares e sangramento. Esses sinais são inespecíficos e podem ocorrer em gestações que evoluem a termo. Critérios específicos incluem contrações uterinas persistentes com apagamento do colo do útero de no mínimo 80% ou dilatação maior de 2 cm¹.

O manejo do TPP inclui hospitalização de gestantes com menos de 34 semanas e início de algumas medidas que visam reduzir a morbimortalidade neonatal (glicocorticóides, antibióticos). Os tocolíticos são usados por 48 horas para atrasar o parto até que os glicocorticóides possam alcançar o seu efeito máximo^{1,2}.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA: Atosiban

O tratamento mais comum usado no manejo do TPP envolve a inibição farmacológica das contrações uterinas prematuras, geralmente com bloqueadores canais de cálcio, agonistas beta-adrenérgicos ou sulfato de magnésio. Os bloqueadores de canal de cálcio, principalmente a Nifedipina, estiveram associados com melhor desfecho neonatal (redução da síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido, enterocolite necrotizante e hemorragia intraventricular)¹⁶ e menores efeitos adversos maternos quando comparados aos beta-agonistas⁵. Os beta-agonistas são capazes de adiar o parto em 24 a 48 horas, mas não parecem diminuir a probabilidade de parto prematuro ou reduzir risco de recém nascidos de baixo peso. Além disso, a baixa

especificidade desses agentes para os receptores uterinos está associada a efeitos adversos indesejáveis como taquicardia materna e palpitação, taquicardia fetal que pode levar a descontinuidade do tratamento³. O uso de beta-agonistas e o emprego de múltiplos tocolíticos em seqüência mostraram uma forte associação com efeitos adversos sérios como edema agudo pulmão, infarto miocárdico, dispnéia ou hipotensão severas, admissão em CTI e morte materna¹⁷.

A ocitocina tem um papel central no mecanismo do trabalho de parto. O aumento da concentração do receptor de ocitocina também parece ser importante no início do TPP. O Atosiban, um derivado da ocitocina e antagonista competitivo, tem sido apresentado como uma alternativa na inibição do TPP. A inibição da ação tônica uterina da ocitocina ocorre de forma competitiva e dose-dependente, ocorrendo também uma regulação negativa dos receptores de ocitocina³. Os efeitos adversos relacionados ao tratamento com Atosiban são náusea, vômito, cefaléia e dor torácica⁴. O Atosiban e a Indometacina foram as únicas drogas não associadas a nenhum efeito adverso grave em estudo multicêntrico, prospectivo, de efeitos adversos dos tocolíticos em mais 1300 gestantes em tratamento do trabalho de parto pré-termo.

3 RECOMENDAÇÃO SOBRE O USO DE ATOSIBAN NO TRATAMENTO DO PARTO PREMATURO

3.1 OBJETIVOS

Revisar as evidências científicas na literatura sobre o benefício associado ao uso de Atosiban na inibição do trabalho de parto prematuro comparado com placebo e com outras drogas tocolíticas.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais

- CADTH (Canadá – Governo Federal): não foram localizadas avaliações específicas;
- NICE (NHS - Inglaterra): não foram localizadas avaliações específicas;
- NGC (Estados Unidos): não foram localizadas avaliações específicas;
- Diretrizes nacionais e internacionais: não localizadas.

4.2.2 Resultados da busca da literatura: Síntese dos Estudos

<i>Revisão Sistemática do Cochrane</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Cochrane Papatsonis D, 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisão Sistemática ▪ Estudos incluídos: ECR antagonistas de receptor de ocitocina para tocolise de TPP entre 20 e 36 semanas gestacionais publicados até junho de 2004; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prolongamento da gestação; ▪ Morbidade e mortalidade neonatal; ▪ Efeitos adversos maternos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 ECR incluídos (n=1695), todos testando Atosiban; ▪ <u>Atosiban vs. Placebo: 2 ECR^{10, 11} (n=651)</u> ▪ <u>Atosiban:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia tocolítica semelhante ao placebo. ▪ Maior taxa de eventos adversos maternos em relação ao placebo: RR 4,02 (IC 95% 2,05 a 7,85) 2 ECR (n=613) ▪ Maior risco de morte neonatal aos 12 meses: RR 6,15 (IC 95% 1,39 a 27,22) 1 ECR^{11*} (n = 583); ▪ Menor peso ao nascer: -138,31 mg (IC 95% -248,76 a -27,86) ▪ <u>Atosiban versus outro beta-miméticos (4 ECR¹²⁻¹⁵, n = 1044)</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sem diferença na morbidade e mortalidade neonatal; ▪ Maior risco de neonatos < 1500 mg entre os que usaram Atosiban: RR 1,96 (IC 95% 1,15 a 3,35). ▪ Redução de efeitos adversos maternos que necessitaram

			interrupção da droga: RR 0,04 (IC 95% 0,02 a 0,11); NNT=6.
* Maior número de mulheres com gestação menor de 26 semanas foram randomizadas para receber Atosiban, o que pode ter influenciado os desfechos avaliados nesse estudo.			
Wex J, 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisão sistemática, meta-análise e análise econômica; ▪ Atosiban vs. Betamiméticos ▪ Custos calculados com base na realidade da Alemanha; ▪ Comparação com uso de fenoterol em bolus ou contínuo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia; ▪ Segurança; ▪ Custo do tratamento e eventos adversos associados. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 ECR identificados^{3,9,12-15}, 3 duplo-cegos¹²⁻¹⁵, tocolise após 48 horas admissão ▪ Eficácia Atosiban vs. Betamiméticos : sem diferença RR = 0,99 (IC 95% 0,94-1,04) ▪ Atosiban: associado com menor frequência de efeitos adversos*
* Efeitos adversos: Taquicardia, palpitação, vômito, cefaléia, hiperglicemia, tremor, dispnéia, dor torácica, hipocalcemia e taquicardia fetal.			
Hass DM ¹⁸ , 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Meta-análise; ▪ 58 ECR sobre tocolise, sendo 8 sobre Atosiban. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adiamento do parto em 48 horas, 7 dias, e até 37 semanas; ▪ Efeitos adversos que causem interrupção tratamento; ▪ Síndrome da angústia respiratória; ▪ Sobrevida neonatal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparação com placebo: todos tocolíticos superiores ao placebo em adiar o parto por: <ul style="list-style-type: none"> - 48 horas (53% placebo vs. 75-93% para tocolíticos); - 7 dias: (39% placebo vs. 61-78% para tocolíticos); ▪ Síndrome da angústia respiratória e sobrevida neonatal: sem diferença entre tocolíticos. ▪ Efeitos adversos: semelhante entre os tocolíticos, exceto os beta-miméticos que estiveram associados com maior taxa de interrupção do tratamento por efeitos adversos.
Al-Omari WR, 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECR; ▪ População: 63 gestantes com 24-35 semanas completas em TPP; ▪ Intervenção: Atosiban EV* (n=31) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia ▪ Efetividade; ▪ Efeitos adversos maternos e fetais. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia de tocolise: Sem diferença entre os grupos; ▪ Entre gestantes de < 28 semanas houve maior eficácia tocolítica nas primeiras 48h entre os que receberam Nifedipina (20% vs. 100%; P=0,04).

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Controle: Nifedipina via oral** (n= 32); ▪ Não houve sigilo na alocação dos grupos; ▪ Salbutamol com terapia de resgate em ambos os grupos. 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Horas necessárias para interromper contração: 4,2h com Atosiban vs. 2,2h com Nifedipina (P=0,0001). ▪ Efeitos adversos maternos: maior entre os que receberam Nifedipina; - Náusea: Atosiban= 23/31 vs. Nifedipina n=3/32; P=0,00001; - Desconforto abdominal: Atosiban n= 1/31 vs. Nifedipina n=11/32; P=0,003 - Cefaléia: Atosiban n= 3/31 vs. Nifedipina. n=15/32; P=0,002 - Hipotensão: Atosiban n= 1/31 vs. Nifedipina n= 14/32; P=0,00019 - Palpitação: Atosiban n= 2/31 vs. Nifedipina n= 13/32; P=0,00263
<p>* Atosiban EV (Endovenoso): 6,7 mg por um minuto seguido de infusão de 18 mg/h por 3 horas; seguido por 6mg/hora por 24 a 48 horas. ** Nifedipina: 10 mg via oral a cada 15 minutos até resolução, dose máxima de 40 mg na primeira hora e dose de manutenção a cada 4-6 horas.</p>			
Kashanian M , 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECR ▪ População: 80 gestantes com TPP entre 26-34 semanas de gestação; Intervenção: Atosiban EV (n=40) ▪ Controle: Nifedipina (n= 40); ▪ Houve cálculo de tamanho de amostra. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia em atrasar o TTP em 48 horas e ≥ 7 dias; ▪ Segurança materna 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia em atrasar o TPP: <ul style="list-style-type: none"> - em 48 horas foi semelhante entre os grupos: Atosiban 82,5% vs. Nifedipina 75%; P= 1,00. - em ≥ 7 dias foi semelhante entre os grupos: Atosiban 75% vs. Nifedipina 65%. ▪ Efeitos adversos maternos: Atosiban 17,5% vs. Nifedipina 40%; P = 0,027.
Shim J, 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECR, 6 centros coreanos, cegamento dos pacientes. ▪ População: 128 gestantes com TPP entre 24 e 33 semanas de gestação; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia na tocolíse; ▪ Segurança: efeitos adversos maternos e neonatais; 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficácia em 48 horas: sem diferença entre os grupos (68,3% para Atosiban vs. 58,7% para Ritodrina; OR 1,51; IC 95% 0,73 a 3,14) ▪ Eficácia tocolítica em 7 dias: melhor no grupo Atosiban

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intervenção* : Atosiban EV por 48 horas (n=63); ▪ Controle: Ritodrina por 48 horas (n=65); ▪ Terapia de resgate com tocolíticos alternativos foi permitido em ambos os grupos. ▪ Foi realizado cálculo de tamanho de amostra e análise por intenção de tratar. 		<p>(60,3% vs. 34,9%; OR 2,93; IC 95% 1,37 a 5,84).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos maternos: - menos freqüente no grupo Atosiban (7,9% vs. 70,8%; P = 0,0001); ▪ Número de dias de prolongamento da gestação: maior no grupo Atosiban (mediana de 20 dias vs mediana de 4 dias; P=0,0094). - menos interrupção tratamento por efeitos adversos (0% vs. 20%; P = 0,0001). ▪ Desfechos perinatais: sem diferença entre os grupos.
<p>* Atosiban endovenoso = 6,75 mg em bolus seguido por 300 µg/minuto nas primeiras 3 horas e após 100 µg/minuto por 48 horas. Simultaneamente infusão de placebo de 5% dextrose, correspondendo a ritodrina.</p> <p>Ritodrina (agonista beta-adrenérgico usado na Coréia)= infusão endovenosa de ritodrina em 5% de dextrose a 0,1 a 0,05 mg/ minuto por 48 horas, com incrementos de 0,05 mg/minuto a cada 10 minutos conforme a necessidade (0,35 mg/minuto), ou até a interrupção das contrações. Simultaneamente foi administrada injeção em bolus de placebo (solução salina), correspondendo a injeção de Atosiban.</p>			
<p>Chan J, 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparação de dados de 3 ECR, duplo-cego, duplo-dummy, envolvendo 75 centros com mesma metodologia, planejamento ▪ População: 742 gestantes mulheres com TPP com 23-33 semanas gestação ▪ Intervenção: Atosiban (n=363); ▪ Controle (n=379): Beta2-agonista (Salbutamol e Terbutralina) 	<p>•Efeitos adversos</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efeitos adversos cardiovasculares: incidência 10 vezes maior no grupo dos beta-agonistas (81,2% vs.8,3%; P<0,0001); ▪ Incidência de interrupção do tratamento devido a efeitos adversos: 15 vezes maior no grupo dos beta-agonistas (15,4% vs.1,1%, P=0,0001)

<p>Husslein P, 2007</p> <p>(Acesso aos dados do resumo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECR, aberto ▪ População: gestantes m TPP entre 24-34 semanas gestacionais ▪ Intervenção: Atosiban (n=295) ▪ Controle: Cuidado convencional: outras drogas ou repouso (n=290) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Proporção de gestantes em que o TP foi evitado; ▪ Segurança materno e fetal; ▪ Uso de tocolíticos alternativos. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maior proporção de gestantes em que o TP foi evitado por 48 horas sem tocolítico alternativo no grupo do Atosiban: (77,6% vs. 56,6%; P<0,001) ▪ Aspectos de segurança materna e fetal foram superiores com Atosiban.
<p>TPP = Trabalho de parto prematuro; RR = Risco relativo; IC 95% = Intervalo de confiança de 95%; NNT = Numero Necessário Tratar; OR = <i>Odds Ratio</i> ou Razão de Chances</p>			
<p>Heus R, 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estudo de Coorte ▪ Multicêntrico: 28 centros ▪ População: 1920 mulheres consecutivas tratadas com tocolíticos por TPP 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efeitos adversos ▪ Necessidade de interrupção do tratamento ▪ Complicações 	<p><u>Efeito adversos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Atosiban vs. Beta-agonistas: RR 22,0 (IC 95% 3,6 a 138) - Atosiban vs. Antagoista de Cálcio RR 12,0 (IC 95% 1,9 a 69) ▪ Uso de múltiplos tocolíticos: 1,6% efeitos adversos graves*
<p>*Efeitos adversos graves: hipotensão severa, dispnéia severa, edema pulmonar, infarto miocárdico, choque anafilático, internação em unidade de terapia intensiva ou morte materna.</p>			

4.3 Benefícios Esperados

Eficácia de tocolise : Atosiban versus Placebo

- 1 meta-análise de 2 ECR demonstrando equivalência ao placebo
- 1 meta-análise envolvendo 58 ECR e o Atosiban entre outros tocolíticos demonstrando superioridade ao placebo em atrasar o parto em 48 horas;

Eficácia de tocolise: Atosiban versus outros tocolíticos

- Eficácia semelhante a beta-agonistas
- Ausência de grandes ECR para avaliar eficácia e segurança do Atosiban comparado diretamente com a Nifedipina, atual droga de escolha.

Efeitos adversos

- Menor incidência de efeitos adversos do que os beta-agonistas;
- Menor incidência de interrupção do tratamento devido a efeitos adversos entre as gestantes que usaram Atosiban;
- Comparação com Nifedipina: apenas em estudos pequenos sugerindo menos efeitos adversos entre as gestantes que usaram Atosiban;

5. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÕES

1. **O Atosiban apresentou eficácia na tocolise do parto prematuro semelhante à de outros tocolíticos largamente utilizados na prática clínica.**

Recomendação de Grau A

Baseado em dados de uma meta-análise recente envolvendo mais de 2000 pacientes.

2. **O uso de Atosiban esteve associado à menor incidência de efeitos adversos maternos e a um menor risco de interrupção do tratamento por esse motivo em relação aos outros tocolíticos.**

Recomendação de Grau A

Baseado em dados de duas meta-análises e diversos ensaios clínicos recentes.

OBS: O uso de Atosiban esteve associado à maior risco de morte no primeiro ano de vida em um estudo isolado com limitações metodológicas.

Comentário do consultor: São necessários estudos de efetividade com poder suficiente para contemplar desfechos de morbimortalidade perinatal e neonatal comparando diretamente o Atosiban com e a Nifedipina, já que a última é considerada atualmente a droga de escolha nessa situação,.

A demonstração de superioridade frente ao placebo associadas ao perfil de segurança do Atosiban o credenciarão como um dos tocolíticos de escolha, uma vez comprovada eficácia superior ou não inferioridade aos bloqueadores do canal de cálcio em estudos prospectivos de grande porte, com poder estatístico adequado.

Referências

1. Lockwood CJ. Overview of preterm labor and delivery. Uptodate online, 2008. www.uptodateonline.com .

2. Simhan H, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. Uptodate online, 2008. www.uptodateonline.com.
3. Shim J, Park Y, Yoon B, Cho Y, Yang J, Lee Y, Kim A. Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *BJOG* 2006;113:1228–1234.
4. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2005) 91, 10—14.
5. Papatsonis Dimitri, Flenady Vicki, Cole Stephen, Liley Helen. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.
6. Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009, 9:23.
7. Al-Omari WR et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 128: 129–134.
8. Chan J, Cabrol D, Ingemarsson I, Marsal K et al. Pragmatic comparison of b2-agonist side effects within the Worldwide Atosiban versus Beta Agonists Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006: 128; 135–141.
9. Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, Schneider D. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med.* 2007;35(4):305-13.
10. Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;170:474-8.
11. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:1173-83.
12. European 2001. The oxytocin antagonist atosiban versus the b-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, controlled study. *Acta*

Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2001;80:413-22.

13. French/Austr. 2001. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *European Journal Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2001;98:177-85.
14. Goodwin TM, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *American Journal of Perinatology* 1996;13:143-6.
15. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;182:1191-9.
16. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.pub2
17. Heus R, Mol BW, Erwich JJHM, Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, Haermark L, van Holsbeke CD, Duvekot JJ, Schobben FFA, Wolf H, Visser GHA. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744. doi: 10.1136/bmj.b744.
18. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic Therapy - A Meta-Analysis and Decision Analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585-94