

**MÁRCIA MARIA AUXILIADORA DE AQUINO**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

---

**MISOPROSTOL VERSUS OCITOCINA  
PARA INDUÇÃO DO PARTO: ENSAIO  
CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO**

---

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção do título de  
Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI**

**UNICAMP  
2001**



*CECATTI*

UNIDADE BC  
N.º CHAMADA: T/UNICAMP  
Aq56m  
V. Ex  
TOMBO BC 44997  
PROC. 16-392/04  
C  D   
PREC. R\$ 11,00  
DATA 27/06/04  
N.º CPD

CM00157484-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP

Aq56m Aquino, Márcia Maria Auxiliadora de  
Misoprostol versus ocitocina para indução do parto:  
ensaio clínico controlado aleatorizado / Márcia Maria  
Auxiliadora de Aquino. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : José Guilherme Cecatti  
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

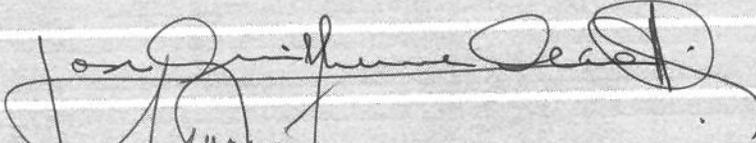
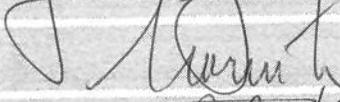
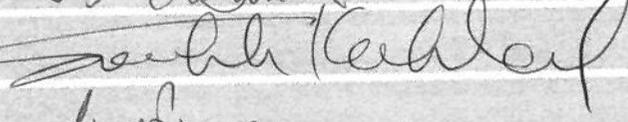
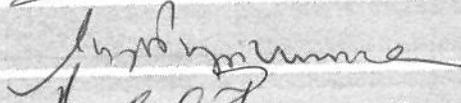
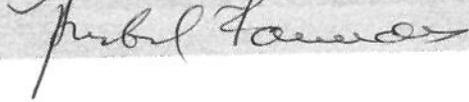
1.Ocitocina. 2. Prostaglandinas. 3. Trabalho de parto  
induzido. I. José Guilherme Cecatti. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III.  
Título.

## BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

**Aluno: MÁRCIA MARIA AUXILIADORA DE AQUINO**

**Orientador: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI**

### Membros:

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 29/03/2001**

Este estudo contou com o apoio logístico e suporte financeiro da FAPESP, através de uma bolsa de doutorado, processo no. 98/01670-8.

*Dedico este estudo:*

*Aos meus pais Aliatar (in memoriam) e Violeta,  
com meu reconhecimento por tudo que fizeram por mim.*

*Ao meu esposo Álvaro, companheiro incansável,  
pela cumplicidade, incentivo, compreensão e amor.*

*À minha filha Maria Fernanda, presente divino,  
que me faz evoluir um pouco a cada dia.*

# **AGRADECIMENTOS**

---

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, notável pesquisador e professor, pelas oportunidades oferecidas e pelo auxílio incessante em todas as etapas desta tese.

Aos meus mestres, Profs. Drs. Domingos Delácio (in memorian) e Anibal Faúndes.

Ao Prof. Dr. Corintio Mariani Neto, estudioso admirável, presença constante em minha vida profissional desde a residência médica.

Ao Prof. Dr. João Luiz Pinto e Silva, exemplo de profissional e ser humano.

Aos Profs. Drs. Renato Passini Júnior, Belmiro G. Pereira e Helaine Besteti Pires, pela amizade e pelas proveitosas contribuições para este estudo.

Ao Dr. Temístocles Pie de Lima, Diretor da Divisão Médica do HMLMB, pela compreensão e apoio.

A toda a Diretoria Científica do HMLMB pelo incentivo, especialmente ao Prof. Dr. Valdir Tadini, Profa. Dra. Cecília Rotelli Martins e Dr. Maurício Sena Martins.

À Dra. Maria Rita de Souza Mesquita, grande amiga, pelo apoio irrestrito durante esta tese.

Às amigas Dra. Cecília Aparecida Nascimento e Profa. Dra. Sylvia M. Brenna.

A todos os profissionais do CAISM que, desde o início de minha pós-graduação, acolheram-me gentilmente e me auxiliaram com presteza nesta jornada.

À Sueli Chaves, pela competência e empenho na revisão das referências bibliográficas; ao Klésio Divino Palhares pela colaboração na digitação e editoração deste estudo e ao Edson Z. Martinez pelo auxílio na análise estatística dos dados.

A todos do HMLMB, minha segunda casa, pelo apoio incondicional e pela efetiva colaboração, em especial aos médicos que ajudaram na fase de coleta de dados, particularmente às ex-residentes Dras. Gabriela M. Garcia e Tayse M. C. Rodrigues, colaboradoras incansáveis.

Às mulheres que aceitaram participar deste estudo, minha profunda gratidão.

As sete condições universais de sucesso:

*Uma **clara concepção** do que queremos.*

*Uma forte **confiança** de que podemos atingir nosso objetivo.*

*Uma **concentração** focalizada no que faremos.*

*Uma **consistência** obstinada na busca do que almejamos.*

*Um **compromisso** emocional com o que estamos fazendo.*

*Um bom **caráter** para nos guiar e manter no trajeto.*

*Uma **capacidade de desfrutar** do processo.*

**Tom Morris**

# SUMÁRIO

---

---

## ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

## RESUMO

## SUMMARY

<b><u>1. INTRODUÇÃO</u></b> .....	<b>23</b>
<b><u>2. OBJETIVOS</u></b> .....	<b>47</b>
<b><u>2.1. Geral</u></b> .....	<b>47</b>
<b><u>2.1. Específicos</u></b> .....	<b>47</b>
<b><u>3. SUJEITOS E MÉTODO</u></b> .....	<b>49</b>
<b><u>3.1. Desenho do estudo</u></b> .....	<b>49</b>
<b><u>3.2. Tamanho amostral</u></b> .....	<b>49</b>
<b><u>3.3. Critérios e procedimentos para a seleção de sujeitos</u></b> .....	<b>50</b>
<b><u>3.4. Variáveis , Conceitos e Técnicas</u></b> .....	<b>52</b>
<b><u>3.5. Instrumentos para a coleta de dados</u></b> .....	<b>60</b>
<b><u>3.6. Coleta de dados</u></b> .....	<b>61</b>
<b><u>3.7. Critérios para descontinuação e interrupção da indução</u></b> .....	<b>62</b>
<b><u>3.8. Processamento e análise dos dados</u></b> .....	<b>62</b>
<b><u>3.9. Aspectos éticos</u></b> .....	<b>64</b>
<b><u>4. RESULTADOS</u></b> .....	<b>67</b>
<b><u>5. DISCUSSÃO</u></b> .....	<b>93</b>
<b><u>6. CONCLUSÕES</u></b> .....	<b>107</b>
<b><u>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b> .....	<b>109</b>
<b><u>9. Bibliografia de Normatizações</u></b> .....	<b>121</b>
<b><u>9. ANEXOS</u></b> .....	<b>123</b>
<b><u>9.1. - Anexo 1</u></b> .....	<b>123</b>
<b><u>9.2. – Anexo 2</u></b> .....	<b>131</b>
<b><u>9.3. – Anexo 3</u></b> .....	<b>132</b>

# ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

---

---

<b>Tabela 1</b>	Distribuição das gestantes por indicação da indução, segundo método utilizado	45
<b>Tabela 2</b>	Distribuição das gestantes por grupos etários, segundo método de indução	46
<b>Tabela 3</b>	Distribuição das mulheres por escolaridade, segundo método de indução	47
<b>Tabela 4</b>	Distribuição das mulheres por cor, segundo método de indução	48
<b>Tabela 5</b>	Distribuição das gestantes por estado marital, segundo método de indução	49
<b>Tabela 6</b>	Distribuição das mulheres por renda familiar em salários mínimos, segundo método de indução	50
<b>Tabela 7</b>	Distribuição das gestantes por paridade, segundo método de indução	51
<b>Tabela 8</b>	Distribuição das gestantes por número de consultas de pré-natal, segundo método de indução	52
<b>Tabela 9</b>	Distribuição das gestantes por idade gestacional, segundo método de indução	53
<b>Tabela 10</b>	Distribuição das gestantes por IB inicial, segundo método de indução	54
<b>Tabela 11</b>	Distribuição das gestantes por peso do recém-nascido, segundo método de indução	55
<b>Tabela 12</b>	Distribuição das gestantes por características de controle, segundo método de indução	56
<b>Tabela 13</b>	Intervalo médio de tempo até o início do trabalho de parto e até o parto vaginal, segundo método de indução	58

<b>Tabela 14</b>	Distribuição das gestantes por número de doses de misoprostol utilizadas	59
<b>Tabela 15</b>	Distribuição das gestantes por tipo de parto, segundo método de indução	60
<b>Tabela 16</b>	Incidência de parto vaginal em função do tempo de indução, segundo método utilizado	61
<b>Tabela 17</b>	Distribuição das gestantes por indicação de cesárea, segundo método de indução	62
<b>Tabela 18</b>	Incidência de alterações da contratilidade uterina, segundo método de indução	63
<b>Tabela 19</b>	Incidência de sinais altamente sugestivos de hipóxia fetal, segundo método de indução	64
<b>Tabela 20</b>	Incidência de causas de interrupção da indução, segundo método utilizado	65
<b>Tabela 21</b>	Incidência de morbidade neonatal, segundo método de indução	66
<b>Tabela 22</b>	Incidência de efeitos colaterais maternos, segundo método de indução	67
<b>Tabela 23</b>	Distribuição das gestantes por intercorrências durante o período expulsivo ou após o parto, segundo método de indução	68
<b>Figura 1</b>	Média do índice de Bishop, a partir do período de latência, em função do tempo, segundo método de indução	57
<b>Figura 2</b>	Distribuição das mulheres por período de latência, segundo método de indução	69
<b>Figura 3</b>	Distribuição das mulheres por sucesso da indução, segundo método utilizado	70

# **SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS**

---

---

®	Marca registrada
%	Porcentagem
$\chi^2$	Qui quadrado
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>CRAME</b>	Central Reguladora de Medicamentos
<b>CTG</b>	Cardiotocografia
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>EPI. INFO</b>	Epidemiology Information
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América do Norte
<b>FAPESP</b>	Fundação da Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
<b>FEBRASGO</b>	Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>Fisher</b>	Teste Exato de Fisher
<b>h</b>	Horas
<b>HMLMB</b>	Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros
<b>IB</b>	Índice de Bishop
<b>IC95%</b>	Intervalo de confiança a 95%
<b>IDEC</b>	Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor

<b>ILA</b>	Índice do Líquido Amniótico
<b>min</b>	Minutos
<b>n</b>	Número de casos
<b>NS</b>	Não significativo
<b>p</b>	valor de significância estatística
<b>PGDH</b>	Prostaglandina Desidrogenase
<b>PGE<sub>1</sub></b>	Prostaglandina E <sub>1</sub>
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	Prostaglandina F <sub>2α</sub>
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostaglandina I <sub>2</sub>
<b>RCIU</b>	Restrição do Crescimento Intra-Uterino
<b>RR</b>	Razão de Risco
<b>SM</b>	Salário Mínimo
<b>SPSS.PC+</b>	Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer Plus
<b>t</b>	teste t de Student
<b>UI</b>	Unidades internacionais
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>μg</b>	micrograma

# RESUMO

---

---

O objetivo deste estudo foi comparar a efetividade e segurança do misoprostol intravaginal versus ocitocina endovenosa no amadurecimento cervical e indução do parto em gestantes com colo uterino desfavorável e feto vivo. Foi um ensaio clínico controlado e aleatorizado, realizado no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, em São Paulo, no período de novembro de 1998 a dezembro de 2000. Foram sujeitos do estudo, 210 gestantes com idade gestacional igual ou superior a 37 semanas e membranas íntegras, que necessitaram de indução do trabalho de parto, as quais receberam, de acordo com a randomização, 25 $\mu$ g de misoprostol a cada 4 horas até 8 doses (105 mulheres), ou infusão contínua de ocitocina (2-20mU/min; 105 mulheres). As principais variáveis estudadas foram: período de latência, tempo do início da indução até o parto vaginal, tipo de parto, incidência de parto vaginal em 24 horas, alterações da contratilidade uterina, hipóxia e morbidade neonatal. Os procedimentos estatísticos utilizados foram cálculo de médias, desvio padrão e teste t para as variáveis numéricas contínuas,  $\chi^2$  para as variáveis categóricas e  $\chi^2_{\text{trend}}$  para as categóricas ordenadas. Para avaliar período de latência e tempo da indução ao parto

vaginal, foi utilizada análise de sobrevivência, através de tabelas de vida, com a significância estatística avaliada pelo método de Kaplan-Meyer através do teste de log-rank. O valor de significância estatística adotado foi 5%. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à indicação da indução, idade, escolaridade, cor, paridade, índice de Bishop inicial e peso do recém-nascido. O índice de cesárea, o período de latência e o tempo da indução ao parto vaginal foram significativamente menores para o grupo do misoprostol. Com relação às alterações da contratilidade uterina, taquissistolia foi significativamente mais freqüente no grupo do misoprostol. Entretanto, quando hipóxia e morbidade neonatal entre os grupos foram estudadas, não se verificou diferença significativa. Misoprostol em dose apropriada e a intervalos de 4 horas é seguro e eficiente para amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto.

# SUMMARY

---

---

The purpose of the current study was to compare the effectiveness and safety of intravaginal misoprostol versus intravenous oxytocin for cervical ripening and labor induction in pregnant women with unripe cervixes. It was a randomized controlled trial, performed at Hospital Maternity Leonor Mendes de Barros (HMLMB), São Paulo, Brazil, from November 1998 to December 2000. Two hundred and ten term pregnant women, with intact membranes and with indication for labor induction, were selected. They randomly received 25µg of vaginal misoprostol every 4 hours, not exceeding 8 doses (105 women), or oxytocin in a continuous infusion (105 women). The main outcome variables were: latent period, time from the onset of induction to vaginal delivery, route of delivery, occurrence of vaginal delivery within 24 hours, occurrence of alterations of the uterine tonus, hypoxia and neonatal morbidity. To verify the statistical significance of the differences between the groups, means, standard deviations, Student t,  $\chi^2$  and  $\chi^2_{\text{trend}}$  tests were used. To evaluate latent period and time from induction to vaginal delivery, survival analysis was used through life tables and the statistical significance was evaluated by the Kaplan-Meier method through the log-rank test. The statistical significance considered was

5%. There were no significant differences between the groups concerning condition indicating labor induction, age, literacy, race, parity, initial Bishop Index and weight of newborn. The rate of cesarean section, the latent period and the period from the onset of induction to vaginal delivery were significantly lower for the misoprostol group. Concerning the alteration of uterine tonus, tachysystole was significantly more common in the misoprostol group. However, when hypoxia and neonatal morbidity between the groups were studied, there was no statistical significance. Misoprostol in a proper dosage every 4 hours is safer and more efficient for cervix ripening and labor induction than oxytocin.

# 1. INTRODUÇÃO

---

---

Várias situações em Obstetrícia levam o médico a indicar a indução do parto em gestantes com colo uterino não preparado. Estas indicações são decorrentes de condições onde a manutenção da gravidez coloca em risco a vida da mãe e/ou do feto (SANCHEZ RAMOS et al., 1993; BUSER, MORA, ARIAS, 1997; ARAÚJO et al., 1999). Entre elas, podem-se citar condições maternas patológicas descompensadas (síndromes hipertensivas, diabetes, colagenoses, etc.), intercorrências que impliquem em risco fetal (restrição do crescimento intra-uterino - RCIU, gestação prolongada, suspeita ou comprometimento da vitalidade fetal, isoimunização materno-fetal e outras), rotura prematura de membranas, óbito fetal intra-útero e prova de trabalho de parto em cesárea anterior (CAMPOS PEREZ et al., 1994; SOUZA et al., 1997; SURBEK et al., 1997; TABORDA et al., 1997; HOFMEYER & GULMEZOGLU, 2000).

Muitas vezes a indução do parto com o colo uterino desfavorável é prolongada, cansativa e termina falhando, com o parto ocorrendo por cesárea. Além da falha de indução, pode haver outras situações indesejáveis no período anteparto, como desconforto materno, taquissístolia, hipertonia uterina, síndrome de hiperestimulação e corioamnionite, esta última principalmente nos

casos de amniorrexe prematura (WING et al., 1995a; GARCIA et al., 2000). Para que haja sucesso na indução do parto, é necessário que se obtenham contrações uterinas regulares e dilatação progressiva do colo do útero. No entanto, o trabalho uterino necessário para promover a dilatação cervical é tanto maior quanto menor a idade gestacional e o estado de maturidade do colo do útero (WATSON et al., 1996).

Até hoje, a forma mais utilizada para determinar o estado de maturidade do colo uterino é o índice de Bishop, que consiste em um escore com cinco parâmetros, os quais são avaliados clinicamente e pontuados. O resultado desta pontuação permite inferir sobre a predição de sucesso à indução do parto, concluindo se o grau de maturidade do colo é mais ou menos favorável ao sucesso de parto vaginal em menor tempo (BISHOP, 1964).

As modificações biológicas e bioquímicas do colo uterino que o tornam macio e complacente ocorrem, em geral, nos últimos dias que antecedem o parto. O determinismo do parto é complexo e envolve alterações no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal do feto (levando a modificações na produção de esteróides placentários, composição do líquido amniótico e secreção renal do feto), apagamento da junção fibro-muscular do útero (esvaecimento) e processo de maturação natural do colo uterino (mediado pelas prostaglandinas). Quando esta maturação do colo ainda não ocorreu naturalmente, diz-se que ele é desfavorável à indução e necessitaria de preparo prévio, para diminuir a ocorrência de falhas de indução e parto por cesárea (PASSINI Jr., 2000).

A indução do parto não é uma intervenção freqüente no Brasil. Geralmente é mais realizada em hospitais universitários, principalmente porque nunca houve no país uma ampla disponibilidade de métodos de preparo de colo e de indução do trabalho de parto. Entretanto, na atualidade, o Ministério da Saúde tem reconhecido a necessidade do uso destes métodos para várias situações obstétricas e vem recomendando seu uso, inclusive o das prostaglandinas (BRASIL, 2000). Além disso, até o momento ainda não se conhece um método ideal para o preparo do colo uterino, porque a maioria deles, além de maturar a cérvix, estimula também a contratilidade uterina (CECATTI & PARPINELLI, 2001).

Os métodos de preparo do colo uterino previamente à indução do parto, utilizados na atualidade, são mecânicos e farmacológicos. Denominam-se métodos mecânicos para preparo de colo uterino os instrumentos ou dispositivos colocados no canal cervical ou no espaço extra-amniótico para promover seu amadurecimento (amolecimento e dilatação). Podem ser algas naturais ou sintéticas, catéteres e sondas, com ou sem balões insuflados, além do descolamento das membranas. O mecanismo de ação é a dilatação do canal cervical, através de expansão radial suave, e o estímulo e liberação de prostaglandinas endógenas, elevando a complacência do colo uterino (CECATTI & PARPINELLI, 2001).

Como efeitos adversos destes métodos podem ocorrer a rotura acidental das membranas amnióticas, desconforto materno, febre e/ou infecção puerperal e

distócia funcional. No entanto, estes métodos mecânicos têm as vantagens de fácil aplicabilidade e remoção e também seu baixo custo.

Os métodos utilizados para indução do parto incluem o descolamento de membranas, a amniotomia e agentes farmacológicos. Entre estes últimos, destacam-se a ocitocina e as prostaglandinas, também utilizadas no preparo cervical. Nos últimos anos, muitos estudos têm sido realizados para o conhecimento e desenvolvimento de métodos para o amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto (CAMPOS-PEREZ et al., 1994; WING et al., 1995b; BUSER et al., 1997; ESCUDERO & CONTRERAS, 1997; BUCCELLATO, STIKA, FREDERIKSEN, 2000). A melhor abordagem para a indução do trabalho de parto deveria ser a escolha de um método eficaz, não invasivo, livre de efeitos colaterais e de menor custo possível. Tal método que representasse o de escolha para uma indução ideal, ainda necessita ser identificado.

A ocitocina administrada por via parenteral estimula e coordena a atividade uterina, porque aumenta a frequência e a força da atividade contrátil do músculo liso uterino, o que pode levar ao esvaecimento e à dilatação cervical. A ação da ocitocina é dependente da presença de estrógenos, os quais aumentam os receptores para ocitocina no miométrio e apresentam níveis séricos tanto mais elevados, quanto maior a idade gestacional. Em decorrência disto, a melhor resposta à ocitocina ocorre nas últimas semanas de gestação. Esta responsividade do útero depende, além da idade gestacional, da atividade uterina pré-existente, da sensibilidade individual e paridade (SATIN et al., 1992).

A infusão endovenosa de ocitocina sintética tem sido o método mais utilizado para indução e condução do trabalho de parto em todo o mundo. Para este fim, a forma sintética do octapeptídeo ocitocina existente comercialmente [Syntocinon®] é utilizada até que se atinja o padrão contratural uterino esperado (SEITCHIK & RAO, 1982; SEITCHIK & CASTILLO, 1983; SATIN et al., 1992). Em geral se, após a infusão total de 5 UI de ocitocina, não houver trabalho de parto ativo, a indução é suspensa e reiniciada no dia seguinte (PRITCHARD & MACDONALD, 1983).

A ocitocina tem as vantagens de não ultrapassar a barreira placentária e apresentar meia vida curta, de cerca de cinco minutos, devido à ação da ocitocinase plasmática. Sendo seus efeitos colaterais dose-dependentes e pelas vantagens já citadas, a diminuição do gotejamento ou mesmo a parada de infusão pode controlar os efeitos adversos que porventura ocorram, o que facilita o manejo da droga (SEITCHIK & CASTILLO, 1983).

Entre seus efeitos adversos, merecem destaque a intoxicação hídrica, taquissistolia, hipertonia uterina e hipóxia fetal. A ocitocina é estruturalmente semelhante ao hormônio antidiurético; a intoxicação aquosa pode ser observada na infusão de altas doses desta droga diluída em grande volume de líquido, em uso por tempo prolongado, devido à absorção de água livre, situação pouco freqüente em clínica obstétrica (LIGGINS, 1962; WING et al., 1995a).

As alterações da contratilidade uterina (taquissistolia e hipertonia) podem levar à redução da perfusão no espaço interviloso da placenta, com

conseqüente hipóxia fetal. Durante a indução, é extremamente importante a monitorização da frequência cardíaca fetal, atividade uterina e pressão arterial materna. Se houver hipotensão materna, taquissístolia, hipertonia uterina e/ou hipóxia fetal, deve-se reavaliar o caso e tomar a conduta adequada, que pode ser a interrupção da indução ou manobras para a reversão destes quadros, como a diminuição do gotejamento, mudança do decúbito materno, administração de líquidos endovenosos, oxigênio e até mesmo o uso de agentes uterolíticos (SATIN et al., 1992).

Muitos estudos têm mostrado que a infusão contínua, intravenosa de ocitocina mostra-se pouco eficaz para a indução do parto e principalmente para o preparo cervical, evoluindo o parto freqüentemente para uma cesárea por falha de indução, sobretudo se as condições do colo não são favoráveis (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; CAMPOS-PEREZ et al., 1994; ESCUDERO & CONTRERAS, 1997). Ainda quando a resposta é satisfatória, o tempo de indução é bastante prolongado. Na presença de colo uterino desfavorável e se não há contra-indicação para postergar o parto por alguns dias, pode-se utilizar a indução seriada, que consiste em sessões de indução de dez a 12 horas por dia, seguidas de repouso, e com duração de no máximo três ou quatro dias consecutivos, sendo este limite determinado pela capacidade da gestante suportar tal esquema.

Conclui-se, assim, que a ocitocina é segura e eficaz para condução e indução do parto. No entanto, em relação à indução, a melhor resposta ocorre

nos casos em que o colo uterino está preparado (índice de Bishop > 5). Desta forma, nas situações em que há indicação de indução do parto e o colo uterino é desfavorável, outro agente deveria ser utilizado, pelo menos inicialmente, para favorecer a maturação do colo, como é o caso das prostaglandinas (SANCHEZ RAMOS, KAUNITZ, CONNOR, 1992).

Desde que se identificou o envolvimento das prostaglandinas endógenas no processo natural de maturação do colo uterino, o uso destas substâncias tem sido considerado o provável método ideal para preparo e indução do parto. Sabe-se que o mecanismo fundamental de deflagração do início do trabalho de parto está relacionado com a ativação das prostaglandinas associado ao processo de movimentação do cálcio nas fibras musculares, o que, em última análise, depende do controle da relação entre progesterona e estrógeno (PORTO, 2000).

Para um bom progresso do trabalho de parto e possível sucesso para o parto vaginal, há necessidade de uma inter-relação coordenada entre a contratilidade do miométrio e as modificações da cérvix uterina (encurtamento, amolecimento e dilatação) (PASSINI Jr., 2000).

Na gestação, a região principal de produção da prostaglandina  $F_2 \alpha$  ( $PGF_2 \alpha$ ) é a decídua, cabendo ao miométrio a produção de prostaglandina  $I_2$  ( $PGI_2$  ou prostaciclina). O âmnion é a principal fonte de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e o córion é rico em prostaglandina desidrogenase (PGDH). No momento em que vai se iniciar o processo de maturação do colo uterino,

aumentam as concentrações de PGE<sub>2</sub> nesta região, a partir dos fibroblastos e outras células, processo ativado pela PGDH (ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES LIMITED, 1985; CECATTI & PARPINELLI, 2001).

Sugere-se ainda que a PGE<sub>2</sub>, vasodilatadora, aumente a permeabilidade vascular no colo uterino, favorecendo a passagem de neutrófilos maternos para o estroma tecidual. Ocorre infiltração do tecido cervical por neutrófilos que levam à liberação da collagenase, facilitando o amolecimento cervical. As prostaglandinas têm a propriedade de promover um amadurecimento do colo uterino que parece estar relacionado com este aumento da atividade da collagenase, que promove amolecimento e apagamento da cérvix uterina por dissociação das fibras colágenas e aumento do conteúdo de água submucosa e, também, a capacidade de estimular a atividade uterina em todas as fases da gestação (ULDBJERG, ULMSTEN, EKMAN, 1983; MARIANI NETO et al., 1987).

Entre as várias prostaglandinas com poder tocoestimulante, destacam-se as dos grupos E e F, tanto as naturais como seus derivados sintéticos. Como complicações ao seu uso para indução do parto, identificam-se hipertermia, taquissístolia, hipertonia uterina e hipóxia fetal, esta última quando as prostaglandinas são utilizadas em gestações com feto vivo (MACEDO, ÁVILA, GONÇALVES, 1998a).

A primeira prostaglandina utilizada para indução do parto foi a F<sub>2</sub> α, em 1968 (KARIM et al., 1968). A partir deste estudo pioneiro, vários outros estudos utilizaram-na para a indução do parto em casos de interrupção da gravidez

(interrupção legal) e para indução de feto morto, nas mais variadas vias de administração: endovenosa, oral, intra-vaginal, extra e intra-amniótica (MARIANI NETO, 1983). No entanto, seu uso foi abandonado devido aos efeitos colaterais indesejáveis (MARIANI NETO et al., 1987).

A partir da década de 70, vários estudos passaram a utilizar a PGE<sub>2</sub>, com a mesma finalidade, por vias de administração e dosagens as mais diversas, mostrando sua efetividade sobre a indução da atividade uterina, porém com limitação ao uso devido aos efeitos colaterais, principalmente náuseas, vômitos e diarreia. Após esta fase, vários outros estudos foram e têm sido realizados, principalmente em países do primeiro mundo, utilizando esta prostaglandina em forma de gel (dinoprostone), mostrando sua efetividade no amadurecimento cervical e indução do parto, principalmente nos casos em que o índice de Bishop é menor que 7 (WING et al., 1995a). Até o momento, este é o único método aprovado nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) para este fim, desde 1992.

Inicialmente foram utilizadas formulações da PGE<sub>2</sub> em comprimidos para uso oral e em ampolas para infusão endovenosa. No entanto, os efeitos adversos provocados pela absorção sistêmica das prostaglandinas (náuseas, vômitos, febre, diarreia, hipotensão por vasodilatação arteriolar) e também a rápida inativação plasmática, que exige administração de altas doses, proporcionaram o abandono destas formas de administração. Passou-se então a usar o comprimido para uso vaginal, que também está propenso a uma série

de variações que podem interferir sobre a absorção da droga pela circulação (MARIANI NETO, 1983; CECATTI & PARPINELLI, 2001).

Por tudo isto, iniciou-se o uso do dinoprostone em forma de gel, para uso intracervical e/ou intravaginal. A aplicação intravaginal tem sido preferida em relação à intracervical, pelas vantagens de ser menos invasiva e causar menos desconforto à mulher. Na atualidade, o gel intravaginal vem sendo substituído pelo pessário de silicone, que promove liberação contínua da droga, por um período de até 12 horas, e que pode ser removido quando termina seu tempo de ação ou por efeito adverso. Devem também ser lembradas as contra-indicações ao uso de prostaglandinas, incluindo o antecedente de doença cardiovascular, asma brônquica, febre, história prévia de glaucoma, uso prévio de anti-inflamatórios não esteróides e acetaminofen, e ainda a presença de cicatriz uterina (WITTER, ROCCO, JONHSON, 1992).

Apesar do dinoprostone ser um método seguro e eficaz para o preparo do colo uterino, tem como limitações ao seu uso a via e forma de administração, o alto custo e a termolabilidade (inativado pelo calor), o que dificulta a estocagem, além da necessidade eventual do uso da ocitocina após o amadurecimento do colo uterino (KEIRSE, 1993; WING et al., 1995a; BUSER et al., 1997). No Brasil, até o momento, não se dispõe desta droga para uso comercial e a realidade econômica do país impossibilitaria a generalização de seu uso, mesmo que estivesse disponível. Nos últimos anos, um laboratório realizou pesquisa com o uso do pessário de PGE<sub>2</sub> (Propess®) no Brasil, com o

intuito de comercialização futura no país, mas ainda não existem resultados divulgados destes estudos.

Na atualidade, um produto sintético, o misoprostol, um metil análogo à prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ), tem recebido maior atenção como agente modificador do colo e indutor do trabalho de parto, tendo as vantagens de maior estabilidade farmacodinâmica em relação às demais prostaglandinas (estável à temperatura ambiente), menor custo, facilidade de conservação e estocagem, e boa via de administração (oral, vaginal ou endocervical) (MARIANI NETO et al., 1987; MARGULIES et al., 1991; BUGALHO et al. 1994; BUGALHO et al., 1995a; WING et al., 1995a; BUSER et al., 1997). Mesmo nos Estados Unidos da América do Norte (EUA), onde a prostaglandina  $E_2$  em forma de gel é a única droga farmacológica aprovada pelo FDA para a maturação cervical e indução do trabalho de parto, vários estudos têm utilizado o misoprostol e mostrado sua segurança, eficácia e superioridade em relação à  $PGE_2$  (WING et al., 1995b). Tanto que recentemente, apesar das restrições à sua comercialização, passou a fazer parte das recomendações do ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) que padronizou sua utilização para esta finalidade (ACOG, 2000).

Inicialmente esta prostaglandina sintética  $E_1$  metil análoga foi desenvolvida com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais e aumentar o tempo de ação da  $PGE_1$  natural na prevenção e/ou tratamento de doenças dispépticas do trato gastrointestinal, como gastrite e úlcera péptica (COLLINS,

PAPPO, DAJANI, 1985). Isto permitiu o uso via oral, já que a PGE<sub>1</sub> natural só pode ser utilizada por via endovenosa. A ação da PGE<sub>1</sub> não é seletiva, de forma que atua também sobre o útero (COLLINS et al., 1985). Assim, a partir do final da década de 1980, estudos mostraram que o misoprostol comercializado como agente citoprotetor gástrico também causava contração uterina em gravidezes de primeiro trimestre (RABE et al., 1987).

Assim, em um primeiro momento, o misoprostol foi utilizado em Obstetrícia para amadurecimento cervical e indução do parto em gestações com feto morto ou inviável, com resultados bastante satisfatórios, apesar de o mecanismo exato de sua ação como indutor do trabalho de parto não ser até então totalmente conhecido (MARIANI NETO et al., 1987; RABE et al., 1987; BUGALHO et al., 1993a; BUGALHO et al., 1993b; BUGALHO et al., 1994; MATHIAS et al., 1996; SURITA, 1996). O primeiro estudo, com dados publicados em periódico indexado internacionalmente, sobre o uso do misoprostol para indução do trabalho de parto foi realizado no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, em São Paulo (MARIANI NETO et al., 1987). Os autores estudaram 20 mulheres com idade gestacional entre 19 e 41 semanas, com diagnóstico de óbito fetal e colo uterino desfavorável à indução. O misoprostol foi administrado em dose de 400µg a cada quatro horas, por via oral, até que o parto ocorresse. Em todos os casos ocorreu a expulsão do concepto, com um intervalo de tempo médio da indução ao parto de nove horas. Os efeitos colaterais maternos pelo uso da droga foram pouco freqüentes.

O uso do misoprostol em gestações com feto vivo, em estudos publicados internacionalmente, aconteceu apenas mais recentemente, pelo receio inicial da ocorrência da síndrome de hiperestimulação, com possíveis conseqüências indesejáveis ao feto (MARGULIES et al., 1991). Nos últimos anos, vários estudos têm sido realizados no sentido de estabelecer qual a melhor dose, via e intervalo de administração desta droga para o amadurecimento do colo uterino e indução do parto em gestações com feto vivo e compará-la à ocitocina e ao dinoprostone (KEIRSE, 1993; SANCHEZ RAMOS et al., 1993; CAMPOS-PEREZ et al., 1994; FLETCHER et al., 1994; BUGALHO et al., 1995b; WING et al., 1995a; KRAMER et al., 1997).

O primeiro estudo publicado sobre misoprostol como agente maturador e indutor do trabalho de parto em gestantes com feto vivo foi o de MARGULIES et al., em 1991, na Argentina. Em seguida, este mesmo grupo, em outra publicação, mostrou que o misoprostol utilizado na dose de 50µg a cada duas horas, no máximo de 600µg, é eficaz na obtenção do parto vaginal (73% de eficácia), com apenas 3,6% de síndrome de hiperestimulação (MARGULIES, CAMPOS-PEREZ, VOTO, 1992).

Em 1993, estudo americano comparou 50µg de misoprostol, a cada quatro horas, por via vaginal com ocitocina endovenosa para indução do trabalho de parto. Concluiu que misoprostol é mais efetivo, tendo sido o intervalo de tempo da indução ao parto vaginal significativamente menor neste grupo, do que no grupo da ocitocina. Não houve diferença significativa entre os

grupos com relação à síndrome de hiperestimulação, tipo de parto e resultados adversos maternos e neonatais. No entanto, a taquissistolia ocorreu mais freqüentemente no grupo do misoprostol do que no da ocitocina, o que foi estatisticamente significativo. (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993).

Também nesta linha de investigação, e utilizando o estudo de SANCHEZ-RAMOS et al. (1993) como base para determinar a dose e o intervalo de administração do misoprostol, outro estudo americano mostrou que o misoprostol administrado na dose de 50 $\mu$ g a cada três horas, máximo de seis doses, por via vaginal, é um agente efetivo para amadurecimento do colo e indução do trabalho de parto. Porém, houve também maior incidência de taquissistolia e liberação de mecônio, quando comparado ao uso do gel de dinoprostone, por via endocervical, na dose de 0,5mg a cada seis horas (WING et al., 1995a).

O mesmo grupo de pesquisadores, preocupado com estes efeitos adversos, realizou, posteriormente, outro estudo comparativo entre estas drogas, diminuindo a dose do misoprostol. Mostrou que, quando o misoprostol é utilizado na dose de 25 $\mu$ g a cada três horas, máximo de oito doses, por via vaginal, não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação aos efeitos adversos e via de parto, ressaltando ainda o baixo custo do misoprostol. No entanto, ainda com esta dose persistiu uma alta ocorrência de taquissistolia (17%) que não se associou com significativo incremento de resultados neonatais adversos (WING et al., 1995b).

Assim, na tentativa de minimizar os efeitos adversos de contratilidade e procurando a melhor dose e intervalo de administração, este grupo realizou um terceiro estudo comparando misoprostol, na dose de 25 $\mu$ g a cada três horas, com a mesma droga e dose, porém com intervalo de administração de seis horas. Concluíram que o protocolo de três horas é melhor, pelo menor intervalo de tempo para ocorrência do parto vaginal, menor necessidade de ocitocina e menor incidência de falha de indução. Quanto à taquissistolia, sua incidência foi de 14,6% no esquema de três horas e de 11,2% no de seis horas, sem diferença significativa. No entanto, foi significativamente maior o número de mulheres que apresentaram taquissistolia com a segunda dose no grupo de três horas, comparativamente ao outro grupo (15 contra 3). Nessas mulheres esta alteração de contratilidade ocorreu em média depois de 4,4 horas da primeira dose, sugerindo um efeito cumulativo da droga. Assim, os autores concluíram pela necessidade da avaliação do uso do misoprostol 25 $\mu$ g a cada quatro horas (WING & PAUL, 1996).

Este mesmo grupo de pesquisadores realizou outros estudos sobre este tema. Quando compararam misoprostol vaginal (25 $\mu$ g a cada seis horas) com ocitocina endovenosa para indução do parto não encontraram diferença significativa entre os grupos com relação à media de tempo para o sucesso da indução, incidência de parto vaginal em 24 horas, de taquissistolia e de índice de Apgar < 7 ao quinto minuto (WING & PAUL, 1998). Em outra investigação a comparação foi entre misoprostol vaginal (25 $\mu$ g; 4/4h) e dinoprostone contínuo

(0,3mg/h) para amadurecimento cervical e indução do parto. Neste estudo, os autores concluíram que, nesta dose e com este intervalo de administração, o misoprostol é tão efetivo quanto dinoprostone. A média de tempo para o parto vaginal e o índice de cesárea foram similares entre os grupos. A ocorrência de taquissistolia foi significativamente menor para o grupo do misoprostol (WING, ORTIZ-OMPHROY, PAUL, 1997).

Nesta linha de investigação, vários ensaios clínicos vêm sendo realizados comparando misoprostol (via vaginal ou oral) com PGE<sub>2</sub>, ocitocina e placebo, em doses variando de 25µg a cada seis horas, até 25µg a cada duas horas, ou 200µg como uma dose única. A maioria destes estudos mostrou a melhor efetividade do misoprostol para indução do parto, comparativamente ao grupo controle, e a segurança de seu uso (BUGALHO et al., 1995b; CAMPOS-PEREZ et al., 1994; ESCUDERO & CONTRERAS, 1997; SURBEK et al., 1997; BUCCELLATO et al., 2000).

Agrupando os melhores ensaios clínicos aleatorizados, revisão sistemática sobre misoprostol vaginal para amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto na gravidez de termo concluiu que o misoprostol parece ser mais efetivo na indução do trabalho de parto do que os métodos convencionais (ocitocina e dinoprostone). Os autores desta revisão concluem também que parece haver um incremento na hiperestimulação uterina com o uso do misoprostol, que necessita ser melhor investigado já que os estudos não têm o

tamanho amostral suficiente para concluir sobre os raros, mas sérios, efeitos adversos (HOFMEYER & GULMEZOGLU, 2000).

Especificamente com relação aos ensaios clínicos que comparam misoprostol e ocitocina, com a proposta mais atual de reduzir a dosagem do misoprostol (25µg a cada quatro ou seis horas), suas conclusões têm mostrado uma tendência de que o misoprostol seja seguro e mais eficiente, e que seus possíveis efeitos colaterais, principalmente a síndrome de hiperestimulação e suas conseqüências fetais (liberação de mecônio e sofrimento fetal), sejam comparáveis aos da ocitocina (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; CAMPOS-PEREZ et al., 1994; WING et al., 1995b; WICKER et al., 1995; WING & PAUL, 1996; ESCUDERO & CONTRERAS, 1997; BUCCELLATO et al., 2000).

Assim, até o momento, a segurança na dose e no intervalo de administração para se obter bons resultados, sem aumento nos efeitos indesejáveis como taquissistolia, hipertonia e/ou síndrome de hiperestimulação, não estão ainda completamente estabelecidos, necessitando maiores estudos clínicos. Na maior parte dos estudos publicados, a dose de misoprostol tem variado entre 25µg a cada duas horas, até 100µg em dose única. A dose cumulativa máxima varia de 50 a 600µg. Neste sentido, a recomendação da ACOG talvez represente, em média, a tendência mais atual de utilização de 25µg a cada quatro ou seis horas (ACOG, 2000).

Procurando entender a farmacocinética do misoprostol, ZIEMAN et al. (1997), nos EUA, estudaram vinte mulheres (dez gestantes de primeiro

trimestre e dez não grávidas) que utilizaram a dose de 400µg oral ou por via vaginal. Os resultados mostraram que há diferença significativa na farmacocinética desta droga quando administrada oral ou por via vaginal. Por via oral, há um pico plasmático ao redor de 30 minutos após a administração, seguido de uma rápida queda para níveis plasmáticos baixos. Já com a via vaginal, o pico plasmático ocorre por volta de 60 minutos e, a partir de então, tem uma queda muito mais lenta, permanecendo níveis plasmáticos relativamente estáveis pelo menos até quatro horas da administração. Se é racional supor que o efeito farmacológico da droga é dependente da concentração plasmática, teoricamente seria melhor com o uso vaginal e com intervalo de administração de quatro ou mais horas. Assim, a dose deve ser repetida, no máximo, a cada quatro horas, e não a cada três horas, baseando-se na evidência da persistência de níveis séricos elevados dos metabólitos do misoprostol no soro materno, após a administração vaginal, até este período (CECATTI & PARPINELLI, 2001).

Estudo brasileiro realizado na década de 80 sobre o padrão tocográfico desencadeado pelo misoprostol, utilizado para a indução do parto em gestantes com feto morto, já mostrava indiretamente esta diferença entre a absorção vaginal e oral do misoprostol. Utilizando dose de 200µg, nos casos em que a via utilizada foi a vaginal, o tempo mantido com dinâmica uterina foi de até 240 minutos, enquanto que, quando a via de administração foi a oral, o tempo máximo foi de 180 minutos (MARIANI NETO, DELBIN, DO VAL Jr., 1988).

No Brasil, o misoprostol foi introduzido em 1986, em comprimidos de 200µg, para prevenção ou tratamento de síndromes dispépticas, pelo laboratório Biolab Searle, com o nome comercial de Cytotec®. A partir disto, apesar de seu uso para este fim não ser aprovado no país, foi e tem sido amplamente utilizado em gestações com feto morto para eliminação do produto conceptual, ou mesmo para a indução de abortamentos (BARBOSA & ARILHA, 1993). O uso inicial restrito aos meios universitários encontra-se hoje generalizado na prática assistencial diária, apesar da apresentação apenas em dose de 200µg por comprimido dificultar seu uso em Obstetrícia, sobretudo para os casos com feto vivo.

No entanto, devido ao uso indiscriminado e diversos relatos sobre malformações congênitas (anomalias de extremidades, associadas ou não à seqüência de Moebius) em crianças expostas a tentativas fracassadas de abortos com misoprostol (ALBANO et al., 1993; COSTA & VESSEY, 1993; FAÚNDES et al., 1996; PASTUSZAK et al., 1998), em 1995 o antigo CRAME (Central Reguladora de Medicamentos) emitiu um parecer sobre o assunto e recomendou a permanência do produto no mercado e a distribuição apenas por farmácias credenciadas. Questionava ainda a necessidade de agregar as indicações obstétricas na bula pelo fabricante do produto (SILVER, 1998).

Em 1998, a Comissão Nacional Técnica de Medicamentos redigiu um texto preliminar sobre o assunto, que foi encaminhado para a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a qual

fez observações e, assim, o texto final recomendava à Vigilância Sanitária que registrasse uma apresentação para uso vaginal, sulcada, de 25µg, para uso hospitalar, com a finalidade de indução de parto com feto vivo e ainda oferecesse uma apresentação de 100µg, também para uso hospitalar, para ser usada com a finalidade de expulsão de feto morto e que fosse tentado um acordo voluntário com o fabricante do produto para alcançar estes objetivos (SILVER, 1998).

Porém, ainda em 1998, a Vigilância Sanitária, por falta de acordo, proibiu a negociação do produto pelo laboratório Biolab que também perdeu a exclusividade sobre a comercialização do produto. A proibição foi revogada alguns meses depois, mas voltou-se à situação anterior. Desde então, o Ministério da Saúde, o IDEC (Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor) e a FEBRASGO, reconhecendo a importância de existir no Brasil comprimidos e/ou óvulos vaginais de misoprostol com dose de 25µg, para uso em Obstetrícia, com a finalidade de indução do parto em gestantes com feto vivo, vêm tentando solucionar e legalizar esta situação. No momento atual existe a solicitação oficial para o registro de óvulos vaginais de misoprostol com 25µg, com a perspectiva de lançamento do produto no mercado brasileiro. Por enquanto, estão sendo realizados estudos de bioequivalência do produto (FAÚNDES, CECATTI, BESTETI PIRES, 2001).

Apesar de todas estas dificuldades, no Brasil, nos últimos anos, têm sido realizados estudos sobre o uso do misoprostol como modificador do colo e/ou

indutor do trabalho de parto em gestantes com feto vivo, com resultados preliminares encorajadores. A dose utilizada, a via e o intervalo de administração, assim como o máximo da dose a ser utilizada, são variáveis nos diversos estudos, de forma que ainda não existem resultados conclusivos no Brasil (MACEDO, ÁVILA, GONÇALVES, 1998b; MAIA FILHO et al., 1998; ARAÚJO et al., 1999; CECATTI et al., 2000; GARCIA, 2000).

O estudo descritivo de MAIA FILHO et al. (1998) foi realizado em São Paulo e avaliou o uso de misoprostol, 25µg a cada três horas, para o amadurecimento do colo uterino e indução do trabalho de parto em 13 gestantes com feto vivo e colo não preparado. Como resultados principais, encontraram incidência de parto vaginal de 84,6% em 24 horas, ausência de falha de indução, efeitos colaterais e de resultado perinatal desfavorável. Concluíram que o misoprostol é droga eficiente, mesmo em baixa dose, na indução do parto com colo não-amadurecido.

Outro estudo realizado em Minas Gerais, no período compreendido entre maio de 1996 a julho de 1997, avaliou a efetividade e segurança do misoprostol vaginal versus placebo no amadurecimento cervical e indução do parto em gestação de termo com colo imaturo e feto vivo. Foram estudadas 51 mulheres, trinta e duas foram alocadas no grupo do misoprostol, e receberam esta droga na dose de 40µg, via vaginal, em óvulo vaginal à base de glicerina, obtido por manipulação farmacêutica de comprimidos de Cytotec®. Dezenove mulheres foram alocadas no grupo placebo e a elas foi administrado um óvulo de

glicerina. Em ambos os grupos, após 24 horas da administração do primeiro óvulo, administravam-se os respectivos óvulos vaginais a cada quatro horas (máximo de cinco doses), em um total de seis doses. A efetividade do método, medida através de IB > 6 e/ou trabalho de parto, foi de 87,5% no grupo do misoprostol e apenas 21,1% no outro grupo, o que foi estatisticamente significativo. Os autores concluíram que o misoprostol mostrou-se eficiente e seguro para o amadurecimento cervical e indução do parto (MACEDO et al., 1998b).

Outro estudo brasileiro, também realizado em Minas Gerais, comparou a efetividade e segurança de duas doses de misoprostol administradas por via vaginal para amadurecimento cervical e indução do parto em gestantes de termo com feto vivo e colo uterino desfavorável. Estudaram-se 61 mulheres, das quais 28 foram alocadas no grupo de 25µg e 33 no grupo de 50µg. Em ambos os grupos, o intervalo de administração foi de 4 horas, até um período máximo de 24 horas. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao intervalo médio de tempo do início da indução até o parto vaginal, via de parto e complicações maternas e neonatais. Os autores concluíram que misoprostol por via vaginal é um método eficiente e seguro para preparo cervical e indução do trabalho de parto e que a dose de 25µg mostrou ter efetividade e segurança comparáveis à dose de 50µg (ARAÚJO et al., 1999).

Outra investigação descritiva recente, realizada em São Paulo, estudou 51 gestantes com feto vivo e colo uterino desfavorável que tiveram seu parto induzido com misoprostol, por indicação clínica e/ou obstétrica, na dose de

50µg a cada 12 horas, máximo de seis doses. O trabalho de parto teve início em todas as mulheres com apenas uma dose. O intervalo de tempo entre o início da indução e o parto foi, em média, de dez horas. Ocorreu taquissístolia em 31,4% das mulheres, porém sem repercussão fetal. Em 82,4% das mulheres, a via de parto foi a vaginal. Os autores concluíram que o misoprostol é seguro e eficiente para indução do parto em gestantes de termo com feto vivo e colo não preparado (GARCIA, 2000).

De acordo com a literatura médica, o melhor agente para o amadurecimento do colo uterino e indução do parto ainda não está definitivamente estabelecido. O misoprostol é eficaz para este fim, no entanto sua segurança ainda não está completamente comprovada, porque não se conseguiu definir a melhor via de administração, menor dose útil e o melhor intervalo de administração, sem efeitos adversos para o feto (WING et al., 1995a; WING et al., 1995b).

Especificamente no Brasil, a importância de estudos de qualidade sobre métodos para preparo do colo e indução do parto é muito grande, visto que a incidência de cesárea no país é muito alta (KAHHALE, 1998), parte delas por antecipação eletiva decorrente de complicações clínicas ou obstétricas consideradas de risco para a mãe e/ou feto. Esta cifra poderia provavelmente ser reduzida com o uso do misoprostol como agente modificador do colo e indutor do trabalho de parto. Além disto, não se pode deixar de discutir o custo-benefício das drogas utilizadas para indução do parto. Em média gasta-se, por

mulher, R\$1,20 com o misoprostol, 20 vezes mais com ocitocina e 200 vezes mais com o dinoprostone (SANCHEZ RAMOS et al., 1993).

Porém, no Brasil, as duas drogas disponíveis para amadurecimento cervical e indução do parto são a ocitocina e o misoprostol. A primeira é a mais empregada, no entanto, parece ser menos efetiva. Já o misoprostol, menos utilizado, parece ter mais efetividade, porém requer mais cuidados no seu uso, em decorrência de seus possíveis efeitos adversos, principalmente com relação à síndrome de hiperestimulação, com possíveis conseqüências indesejáveis ao feto. Neste sentido é que se propôs um ensaio clínico controlado e aleatorizado para estudar de forma comparativa, a segurança e a efetividade do misoprostol versus ocitocina para amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto em gestantes com alguma indicação de indução do parto, no termo, com feto vivo.

Espera-se que seus resultados sejam úteis para auxiliar os obstetras brasileiros na seleção da droga de escolha para a indução do parto, principalmente nos casos de antecipação eletiva, em que o colo ainda não esteja preparado. Além disso, espera-se ainda contribuir para a diminuição da incidência de cesáreas, cujas taxas são extremamente altas em tais condições.

## 2. OBJETIVOS

---

---

### 2.1. GERAL

- Comparar a efetividade e segurança do misoprostol intravaginal versus ocitocina endovenosa no amadurecimento cervical e indução do parto em gestantes de termo, colo uterino desfavorável e feto vivo.

### 2.1. ESPECÍFICOS

- Comparar a média do Índice de Bishop em função do tempo entre os grupos de misoprostol e ocitocina.
- Avaliar o intervalo médio de tempo para o início do trabalho de parto entre os dois grupos (período de latência).
- Comparar o intervalo médio de tempo entre o início da indução e a resolução do parto, por via vaginal, entre os dois grupos.
- Avaliar o índice de falha de indução entre os dois grupos.

- Avaliar a via de parto nos dois grupos.
- Comparar a incidência de parto vaginal em até 12, 18 e 24 horas do início da indução, entre os grupos.
- Investigar a ocorrência de alterações da contratilidade uterina (taquissistolia, hipertonia, síndrome de hiperestimulação) em ambos os grupos.
- Comparar a incidência de sinais sugestivos de hipóxia fetal durante a indução entre os grupos (liberação de mecônio espesso ou cardiotocografia intraparto alterada).
- Investigar a ocorrência de causas de interrupção da indução em ambos os grupos.
- Avaliar as condições de vitalidade dos recém-nascidos para cada grupo.
- Avaliar comparativamente outros efeitos colaterais maternos em ambos os grupos.

# 3. SUJEITOS E MÉTODO

---

---

## 3.1. DESENHO DO ESTUDO

Foi um ensaio clínico controlado, com alocação aleatória do tratamento, não cego.

## 3.2. TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se como variável dependente principal a porcentagem de partos vaginais após 24 horas do início da indução. Utilizaram-se como referência os dados de CAMPOS-PEREZ et al. (1994), referentes a 153 mulheres utilizando aleatoriamente 50  $\mu\text{g}$  de misoprostol por via vaginal ou ocitocina endovenosa. Utilizando os dados destes autores de 64% de partos vaginais em 24 horas do início da indução com ocitocina e admitindo-se uma diferença mínima entre os grupos de 17,5%, erro alfa de 5% e um poder ( $1 - \beta$ ) de 80%, o número de sujeitos necessários

calculado para cada grupo foi de 98 (POCOCK, 1983). Assim, incluíram-se no presente estudo 105 mulheres em cada grupo.

### **3.3. CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA A SELEÇÃO DE SUJEITOS**

A amostra foi selecionada do Setor de Admissão, Centro Obstétrico ou Enfermaria de Patologia Obstétrica do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (HMLMB) em São Paulo – SP, e correspondeu a 210 gestantes que necessitavam de indução do trabalho de parto por qualquer razão clínica e/ou obstétrica (gestação de risco), no período de novembro de 1998 a dezembro de 2000.

#### **Critérios de inclusão:**

- ◆ indicação médica de indução do parto
- ◆ gestação única com feto vivo
- ◆ idade gestacional igual ou superior a 37 semanas
- ◆ apresentação cefálica fletida
- ◆ membranas íntegras
- ◆ índice de Bishop menor ou igual a 5
- ◆ trabalho de parto ausente
- ◆ cardiocotografia anteparto com resultado normal

### **Critérios de exclusão:**

- ◆ vício pélvico
- ◆ peso fetal estimado maior do que 4000g ou outra evidência de desproporção céfalo-pélvica
- ◆ placenta prévia ou qualquer sangramento vaginal não explicado
- ◆ outras situações em que a via de parto vaginal era contra-indicada ou discutível
- ◆ qualquer contra-indicação ao uso do misoprostol, incluindo diarreia aguda, gastroenterocolite aguda, asma brônquica, glaucoma (WITTER et al., 1992)
- ◆ suspeita clínica (febre, taquisfigmia) ou diagnóstico confirmado de corioamnionite
- ◆ cesárea prévia
- ◆ cirurgia uterina pregressa
- ◆ paridade maior que 5
- ◆ malformação fetal

As gestantes foram selecionadas pelo investigador ou por outros médicos pré-treinados e foram convidadas a participar do estudo. Se aceitavam participar, e desde que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão, assinavam o consentimento livre e esclarecido. Eram então entrevistadas para preenchimento da parte inicial do formulário de coleta de dados, e realizava-se a cardiocografia anteparto para assegurar o bem estar do feto, antes do início

do preparo/indução. Em seguida, o médico responsável abria um envelope selado, previamente numerado em ordem seqüencial e crescente, onde constava o esquema de preparo/indução que a mulher deveria receber. Esta alocação foi realizada de forma aleatória (randomização), utilizando uma seqüência de números randômicos, gerada por computador, que atribuiu a designação do esquema de indução a ser utilizado.

### **3.4. VARIÁVEIS , CONCEITOS E TÉCNICAS**

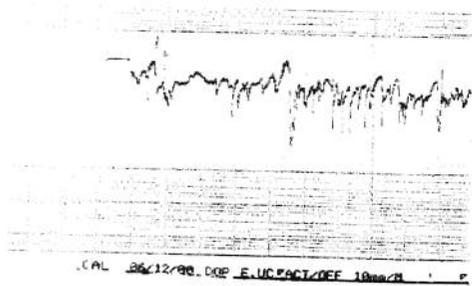
**Variável independente** - esquema utilizado para indução do parto, dividido em duas categorias: - ocitocina endovenosa

- misoprostol intravaginal

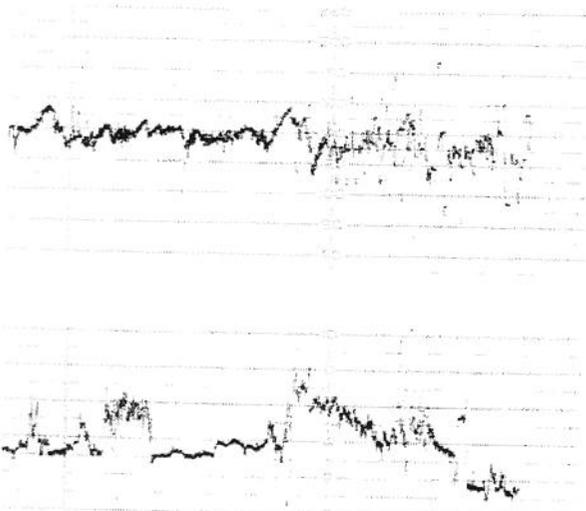
#### **Variáveis dependentes:**

- Mudança no índice de Bishop: Foram considerados os índices de Bishop a cada três horas a partir daquele avaliado no fim do período de latência (BISHOP, 1964) até o parto.
- Intervalo de tempo para o início do trabalho de parto (período de latência): Tempo em minutos decorrido desde o início da indução até o início do trabalho de parto (contrações regulares).
- Intervalo de tempo para sucesso da indução: Tempo em horas decorrido entre o início da indução e a ocorrência do parto vaginal.

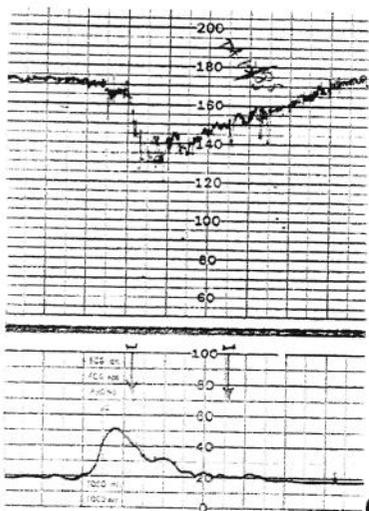
- Incidência de parto vaginal em 12, 18 e 24 horas: Porcentagem de partos vaginais após 12, 18 e 24h do início da indução, respectivamente.
- Falha de indução: Considerada quando o trabalho de parto não se iniciou até no máximo quatro horas após a dose total máxima de misoprostol, ou após o uso de 15 UI de ocitocina.
- Via de parto: Vaginal ou cesárea.
- Alterações da contratilidade uterina: Através da monitorização da atividade uterina e da frequência cardíaca fetal, após o início do padrão contratural adequado, pôde-se definir a presença de taquissistolia, hipertonia ou síndrome de hiperestimulação uterina que acarretaram na implementação de medidas adequadas para a reversão destes quadros e/ou suspensão da indução e indicação de parto cesárea.
  - Taquissistolia: seis ou mais contrações em dez minutos (Quadro 1)
  - Hipertonia: ou hipersistolia, definida operacionalmente como uma contração com duração de dois minutos ou mais (WING et al., 1995a) (Quadro 2)
  - Síndrome da hiperestimulação: taquissistolia e/ou hipertonia associada à vitalidade fetal alterada (Quadro 3)
- Interrupção da indução: Considerada quando houve necessidade de suspender a indução por síndrome de hiperestimulação, hipóxia fetal, não reversão da taquissistolia ou hipertonia uterina ou por outro motivo.



**Quadro 1.** Taquissistolia uterina



**Quadro 2.** Hipertonia uterina



**Quadro 3.** Síndrome de hiperestimulação uterina

- Sinais sugestivos de hipóxia fetal: Considerados presentes quando a monitoragem fetal intraparto esteve alterada e/ou na presença de eliminação de mecônio (+++ou ++++/4; espesso) quando da rotura espontânea ou artificial das membranas.
- Condições de nascimento: Avaliadas através do índice de Apgar ao quinto minuto, considerando-se boa vitalidade índices iguais ou superiores a sete.
- Efeitos colaterais maternos: Náuseas, vômitos, diarreia, hipotensão arterial, hipertensão arterial, hipertermia, rotura uterina.

#### **Variáveis de controle:**

- indicação da indução: razão clínica ou obstétrica da indução do trabalho de parto.
- idade da mulher: em anos completos.
- idade gestacional: calculada pela história menstrual e/ou confirmada por medidas ultra-sonográficas realizadas antes de 20 semanas de gestação. No caso de discrepância entre estas duas medidas, a idade gestacional foi calculada pela ultra-sonografia. No caso da mulher não saber referir a data da última menstruação, a data foi calculada pelo exame ultra-sonográfico, se possível aquele realizado na primeira metade da gestação.
- paridade: número total de partos anteriores, independentemente da via de parto, após 20 semanas de idade gestacional.
- nível de escolaridade: última série escolar completada.

- estado marital: com as seguintes categorias: solteira, casada, amasiada, separada, divorciada ou viúva.
- cor: categorizada pelo entrevistador em branca, parda, negra e amarela.
- renda familiar: soma da renda dos membros da família, em reais, transformada em salários mínimos (SM).
- número de consultas de pré natal: número total de consultas de pré-natal referido pela mulher ou anotado no cartão de pré-natal, dando-se preferência a este.
- IB inicial - pontuação do colo uterino, segundo critérios de Bishop, no momento da internação (BISHOP, 1964).
- peso do recém-nascido – Peso do concepto ao nascimento, medido em gramas.

### **Conceitos:**

- **Cardiotocografia anteparto:** Foi considerada normal na presença de duas ou mais acelerações transitórias da frequência cardíaca fetal, com amplitude maior ou igual a 15 batimentos e duração mínima de 15 segundos, em dez minutos, ou na presença de resposta adequada ao estímulo sonoro, na ausência de desacelerações do tipo tardio ou variáveis desfavoráveis desencadeadas por contrações uterinas de Braxton-Hicks (MARIANI NETO, 2000).
- **Cardiotocografia intraparto:** Foi considerada alterada na presença de desacelerações do tipo tardio em 30% ou mais das contrações uterinas e/ou desacelerações variáveis desfavoráveis persistentes e/ou variabilidade da

freqüência cardíaca fetal inferior a cinco batimentos e/ou bradicardia sustentada (SANTOS, 2000).

- Mulheres com gestação de risco: Gestante com alguma condição patológica própria da gestação e/ou com alguma intercorrência clínica que representasse risco para o bem estar da mãe e/ou feto: hipertensão arterial, diabetes, cardiopatia, nefropatia, colagenoses, pós-datismo, oligoâmnio, natimortalidade anterior, etc.
- Oligoâmnio: Foi considerado presente, pelo exame ultra-sonográfico, quando o índice do líquido amniótico (ILA) foi inferior a 50mm (MOORE & CAYLE, 1990) ou quando a medida do maior bolsão de líquido amniótico foi menor ou igual a 2,0cm (MANNING, PLATT, SIPOS, 1980).
- Restrição do Crescimento Intra-Uterino (RCIU): Foi considerado clinicamente presente quando o exame ultra-sonográfico diagnosticou líquido amniótico diminuído para a idade gestacional, maturidade placentária superior e medidas de biometria fetal menores do que as esperadas para a idade gestacional, afastando a hipótese de erro de data.
- Resposta adequada ao estímulo sonoro: Caracterizada por aumento da freqüência cardíaca fetal com amplitude de pelo menos 20 batimentos e duração mínima de três minutos, ou presença de pelo menos duas acelerações transitórias da freqüência cardíaca fetal com amplitude maior ou igual a 15 batimentos e duração mínima de 15 segundos, após a estimulação sonora (MARIANI NETO, 2000).
- Condição patológica clínica materna: presença de alguma doença materna, referida pela mulher e/ou confirmada por dados clínicos ou laboratoriais, do cartão de pré-natal e/ou realizado durante a internação atual da mulher.

- Condição patológica obstétrica atual: ocorrência de algum processo patológico do ciclo gravídico atual, comprovado clínica ou laboratorialmente, durante o pré-natal ou na atual internação.

### **Técnicas:**

Às mulheres randomizadas para receber misoprostol, administrou-se 25 $\mu$ g intravaginal (1/4 do comprimido americano de 100 $\mu$ g, cortado através de um cortador de comprimidos), no fundo de saco posterior. A dose foi repetida a cada quatro horas, até que se atingisse o padrão contratural mínimo de três contrações em dez minutos, com duração mínima de 30 segundos. A dose máxima total foi de 200 $\mu$ g (ou oito doses da droga). Se quatro horas após a administração da oitava dose não houvesse o padrão contratural adequado, a indução era suspensa e considerada falha. No entanto, se o IB fosse maior ou igual a oito, era feita complementação com ocitocina e se prosseguia a indução.

Para as mulheres alocadas no grupo da ocitocina, foi utilizado o protocolo usual do serviço que é a infusão endovenosa de 2mU/min, com velocidade de infusão dobrada em intervalos de 30 minutos, até que se atinja o padrão contratural adequado, até no máximo de 20mU/min, dose esta que era mantida. A diluição escolhida foi de 5UI de ocitocina em 500ml de SG a 5%, com um gotejamento inicial de 2mU/min, através de bomba de infusão. Se após

a infusão total de 15UI de ocitocina não se atingisse o padrão contratural desejado, a indução era dada como falha.

Iniciado o padrão contratural desejado, o misoprostol não foi mais administrado, enquanto o gotejamento de ocitocina foi mantido e a monitorização da frequência cardíaca fetal e da atividade uterina intraparto (cardiotocografia intraparto) foi realizada intermitentemente, com duração de 30 minutos. Em todas as mulheres com padrão contratural adequado, IB maior ou igual a oito e dilatação cervical maior ou igual a 7cm, procedeu-se à rotura artificial das membranas.

Para ambos os grupos, o esquema de indução foi iniciado pela manhã e, caso não se atingisse o padrão contratural em 12 horas, o esquema era suspenso e reiniciado no dia seguinte. As mulheres eram alimentadas e repousavam até a manhã do dia seguinte. Para o grupo da ocitocina, o gotejamento inicial no dia seguinte era aquele que se mantinha no momento da suspensão temporária.

Quando o padrão contratural uterino alcançava o desejado, a monitorização intraparto era intermitentemente realizada, com registros de 30 minutos e com periodicidade variável, segundo a evolução e necessidade de cada caso e a disponibilidade de aparelho, porém nunca com intervalo maior do que duas horas. Antes disto, e na impossibilidade de realização da

cardiotocografia por indisponibilidade do aparelho, a atividade uterina e a frequência cardíaca fetal foram avaliadas clinicamente a cada 30 minutos.

Em casos de taquissistolia e hipertonia uterina, na ausência de vitalidade fetal alterada, foram instituídas manobras usuais para a reversão destes quadros de alterações da contratilidade uterina: manutenção da gestante em decúbito lateral esquerdo, diminuição ou suspensão temporária do gotejamento da ocitocina e remoção do comprimido de misoprostol da vagina através da lavagem com soro fisiológico e infusão de líquidos por via endovenosa. Se houvesse reversão do quadro em 30 minutos, a indução era reiniciada. Mas, se isto não ocorresse, era feita a tocolise (terbutalina, 0,05mg, por via endovenosa). Se houvesse sucesso com o tratamento tocolítico em 30 minutos, a indução era reiniciada.

Em todos os casos de não reversão destas alterações da contratilidade uterina, síndrome de hiperestimulação (taquissistolia e/ou hipertonia uterina com frequência cardíaca fetal anormal) ou hipóxia fetal, a indução foi suspensa e o parto realizado por via alta.

### **3.5. INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS**

Para a coleta de dados, utilizou-se um formulário padronizado (ANEXO 1), contendo informações sobre a identificação de cada mulher e dados clínicos

referentes à indução, trabalho de parto, parto, recém-nascido e puerpério. Ele foi pré-testado em amostra selecionada do referido hospital.

### **3.6. COLETA DE DADOS**

Os sujeitos do estudo foram selecionados diretamente do Setor de Admissão, do Centro Obstétrico e da Enfermaria de Patologia Obstétrica do HMLMB e todos os que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram admitidos ao estudo com o preenchimento da seção 1 do formulário (ANEXO 1), enquanto mantidos em decúbito lateral esquerdo, após terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Ao final do preenchimento desta seção do formulário, a pressão arterial foi medida e anotada. Em seguida foi realizado um exame cardiotocográfico que, se tivesse padrão normal, possibilitava manter a mulher no estudo. O resultado deste exame também foi anotado e o seu registro foi anexado ao formulário. Depois disto, o médico abria o envelope da randomização de menor número seqüencial que se encontrava em uma pasta em local combinado pelos participantes do estudo, e anotava, no local destinado, o esquema de indução que esta gestante deveria receber.

Todos os resultados de pressão arterial, atividade uterina, índice de Bishop, número de doses da droga utilizada, via de parto, efeitos colaterais e

índice de Apgar foram anotados no formulário pelos médicos participantes do estudo e conferidos posteriormente pelo investigador principal.

### **3.7. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO E INTERRUPTÃO DA INDUÇÃO**

As mulheres podiam ter a indução do parto interrompida nas seguintes condições: síndrome de hiperestimulação, situações sugestivas de hipóxia fetal, taquissístolia ou hipertonia uterina que não revertesse com o tratamento padronizado, descolamento prematuro de placenta e rotura uterina, ou ainda podiam ser descontinuadas do estudo e/ou da conduta originalmente alocada pelo seu desejo em abandonar o estudo. Nestes casos, as mulheres tiveram a conduta obstétrica apropriada, porém os dados foram coletados até o preenchimento adequado dos formulários e os dados referentes a estas mulheres foram utilizados na análise dos dados.

### **3.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS**

Os formulários preenchidos foram submetidos a uma revisão com relação à qualidade e legitimidade das informações. Eventuais erros, inconsistências ou lacunas foram corrigidos, recorrendo-se aos prontuários originais e/ou aos médicos participantes do estudo. Foram então codificados e duplamente digitados. Fez-se então a limpeza dos dados, obtendo-se o arquivo

final que foi utilizado na análise dos dados, armazenado com cópia em local seguro.

Inicialmente avaliou-se a comparabilidade dos grupos, estudando-se a distribuição das variáveis de controle entre eles para testar o processo de aleatorização. A seguir, foi analisada a distribuição das categorias das variáveis dependentes com relação à variável independente (esquema de indução). Para se verificar a significância estatística das diferenças entre os grupos, utilizaram-se o teste do  $\chi^2$  para as variáveis categóricas,  $\chi^2$  para tendência para as categóricas ordenadas, e teste t de Student para as numéricas contínuas (ARMITAGE, 1974). Para as principais variáveis dependentes estimou-se ainda a razão de risco e seu intervalo de confiança a 95%. Para a avaliação do tempo de latência e do tempo da indução ao parto, utilizou-se a análise de sobrevivência através de tabelas de vida, com a significação estatística da diferença entre os grupos avaliada pelo método de Kaplan-Meier através do teste de log-rank (LEE, 1980). O valor de significação estatística adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ) e utilizaram-se os pacotes estatísticos EPI.INFO 6.04 e o SPSS.PC+.

Na análise estatística utilizaram-se os dados referentes a todas as mulheres que tenham iniciado o estudo, pela abordagem de intenção de tratamento que se optou para a análise, com o objetivo de avaliar a efetividade e não a eficácia do tratamento (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1996).

### **3.9. ASPECTOS ÉTICOS**

O estudo foi desenvolvido com mulheres que participaram voluntariamente, obedecendo os princípios da Declaração de Helsinque, revisada em Hong Kong (DECLARACIÓN DE HELSINQUE, 1990). O projeto do estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

As mulheres foram esclarecidas sobre o sigilo em relação à fonte das informações e posteriormente identificadas apenas por um número. As gestantes foram esclarecidas de que, se desejassem participar, deveriam receber o tratamento usual para indução do parto (ocitocina) ou o misoprostol, conforme a randomização. Todos os informes estavam em um termo de consentimento livre e esclarecido que foi assinado pelas gestantes que aceitaram fazer parte do estudo (Anexo 2).

As mulheres foram esclarecidas sobre o direito de não participar deste estudo e de abandoná-lo a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ao seu tratamento atual e futuro na instituição, além de conhecer as vantagens e desvantagens dos dois esquemas. Foram ainda orientadas que, se desejassem participar do estudo, receberiam o tratamento usual no hospital, sem nenhum tipo de privilégio ou garantia.

Quanto ao uso do misoprostol para indução do parto em gestações com feto vivo, não há descumprimento às exigências referentes às pesquisas em

mulheres grávidas (RESOLUÇÃO nº 196/96), já que este estudo incluiu esquemas de indução seguros e estabeleceu medidas de proteção e minimização de qualquer risco eventual.

## 4. RESULTADOS

Incluíram-se no estudo 210 gestantes com gestação de termo, colo uterino desfavorável e alguma indicação de indução do trabalho de parto. Dessas, 105 foram aleatoriamente designadas para uso do misoprostol e 105 para uso da ocitocina.

### 4.1. Resultados relativos às variáveis de controle

A Tabela 1 mostra a distribuição das gestantes de acordo com a indicação da indução do trabalho de parto, segundo o método de indução utilizado. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a esta variável, sendo as principais indicações a hipertensão arterial e o pós-termo para ambos os grupos.

**Tabela 1**

Distribuição das gestantes por indicação da indução, segundo método utilizado

Indicação da indução	Misoprostol	Ocitocina
Hipertensão	12	25
Pós-datismo	65	63
Oligoâmnio	10	03
Diabetes	05	04
Outros	13	10
Total (n)	105	105

$$\chi^2=8,87$$

$$p=0,06$$

Também com relação à idade das gestantes, não se verificou diferença significativa entre os dois grupos (Tabela 2). Mais da metade das mulheres, em ambos os grupos, tinham menos de 25 anos de idade.

**Tabela 2**

Distribuição das gestantes por grupos etários, segundo método de indução

Grupo etário (anos)	Misoprostol	Ocitocina
Até 19	19	16
20 – 24	42	39
25-29	19	23
30-34	14	15
35 ou mais	11	12
Total(n)	105	105

$\chi^2_{trend} = 0,456$        $p=0,499$

Quando as mulheres foram avaliadas segundo o grau de escolaridade, verificou-se que cerca de metade delas, em cada grupo, tinha cursado até o ginásio incompleto, o que não apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 3).

**Tabela 3**

Distribuição das mulheres por escolaridade, segundo método de indução

Escolaridade	Misoprostol	Ocitocina
Nenhuma	04	02
Primário incompleto	09	14
Primário completo	12	16
Ginásio incompleto	31	24
Ginásio completo	15	17
Colegial incompleto	19	18
Colegial completo	08	08
Superior incompleto	02	00
Superior completo	01	01
Não sabe	04	05
Total	105	105
$\chi^2=2,03$	$p=0,36$	

Cerca de três quartos das mulheres nos dois grupos eram brancas, não havendo diferença significativa entre os grupos com relação à cor das gestantes (Tabela 4).

**Tabela 4**

Distribuição das mulheres por cor, segundo método de indução

Cor	Misoprostol	Ocitocina
Branca	72	79
Parda	18	08
Negra	15	17
Amarela	00	01
Total(n)	105	105

$\chi^2=5,30$        $p=0,15$

O estado marital das mulheres também não diferiu significativamente entre os dois grupos de indução (Tabela 5), embora a proporção de mulheres com companheiro fixo tenha sido um pouco superior entre as mulheres do grupo da ocitocina (60% X 46,7%).

**Tabela 5**

Distribuição das gestantes por estado marital, segundo método de indução

Estado marital	Misoprostol	Ocitocina
Casada/amasiada	49	63
Solteira	31	24
Viúva/separada/divorciada	25	18
Total(n)	105	105

$\chi^2=3,78$        $p=0,15$

A categoria da renda familiar mais freqüente nos dois grupos foi a de um até quatro salários mínimos, não havendo diferença significativa com relação a esta variável (Tabela 6).

**Tabela 6**

Distribuição das mulheres por renda familiar em salários mínimos, segundo o método de indução

Renda familiar (em SM)	Misoprostol	Ocitocina
Até 1	06	04
1-4	55	62
>4	29	29
Não sabe	15	10
Total(n)	105	105

$$\chi^2_{\text{trend}} = 0,341 \quad p = 0,559$$

Quase 62% das mulheres que foram designadas para o grupo do misoprostol eram nulíparas, o que ocorreu em quase 52% no grupo da ocitocina, o que não foi significativo (Tabela 7).

**Tabela 7**

Distribuição das gestantes por paridade, segundo método de indução

Paridade	Misoprostol	Ocitocina
Nulíparas	65	54
1	18	23
2	11	16
3	08	06
4 – 5	03	06
Total(n)	105	105

$\chi^2_{trend} = 1,58$        $p = 0,207$

A tabela 8 mostra que cerca de 70% das mulheres no grupo do misoprostol realizou mais de cinco consultas de pré-natal contra 60% no grupo da ocitocina, o que não representou diferença significativa

**Tabela 8**

Distribuição das gestantes por número de consultas de pré-natal, segundo método de indução

Nº de consultas	Misoprostol	Ocitocina
Nenhuma	1	2
Até 5	25	38
6 – 8	38	42
> 8	27	18
Total (n)*	91	100

\* Falta informação de 19 casos

$$\chi^2=4,60$$

$$p=0,203$$

Também não se encontrou diferença significativa entre os dois esquemas de indução quando as mulheres foram avaliadas segundo a idade gestacional à época do nascimento (Tabela 9).

**Tabela 9**

Distribuição das gestantes por idade gestacional, segundo método de indução

Idade gestacional (semanas)	Misoprostol	Ocitocina
37	07	03
38	03	06
39	09	13
40	18	19
41	44	39
42	24	25
Total (n)	105	105

$\chi^2_{trend} = 0,003$        $p = 0,958$

A pontuação do Índice de Bishop no momento da inclusão da gestante no estudo não diferiu significativamente com relação ao esquema de indução utilizado (Tabela 10).

**Tabela 10**

Distribuição das gestantes por IB inicial, segundo método de indução

IB inicial	Misoprostol	Ocitocina
≤ 3	80	87
> 3	25	18
Total(n)	105	105

$\chi^2=1,05$        $p=0,30$

Com relação aos recém-nascidos, cerca de 1/3 deles, em cada grupo, apresentou peso ao nascimento igual ou superior a 3500g, o que não foi estatisticamente significativo (Tabela 11).

**Tabela 11**

Distribuição das gestantes por peso do recém-nascido, segundo método indução

Peso (gramas)	Misoprostol	Ocitocina
Até 2499	05	02
2500-2999	24	18
3000-3499	38	52
≥ 3500	38	33
Total(n)	105	105

$\chi^2_{trend} = 0,349$        $p = 0,554$

A Tabela 12 mostra, resumidamente, que não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação à distribuição das gestantes segundo idade, paridade, raça, escolaridade, índice de Bishop inicial e peso do recém-nascido.

**Tabela 12**

Distribuição das gestantes por características de controle, segundo método de indução

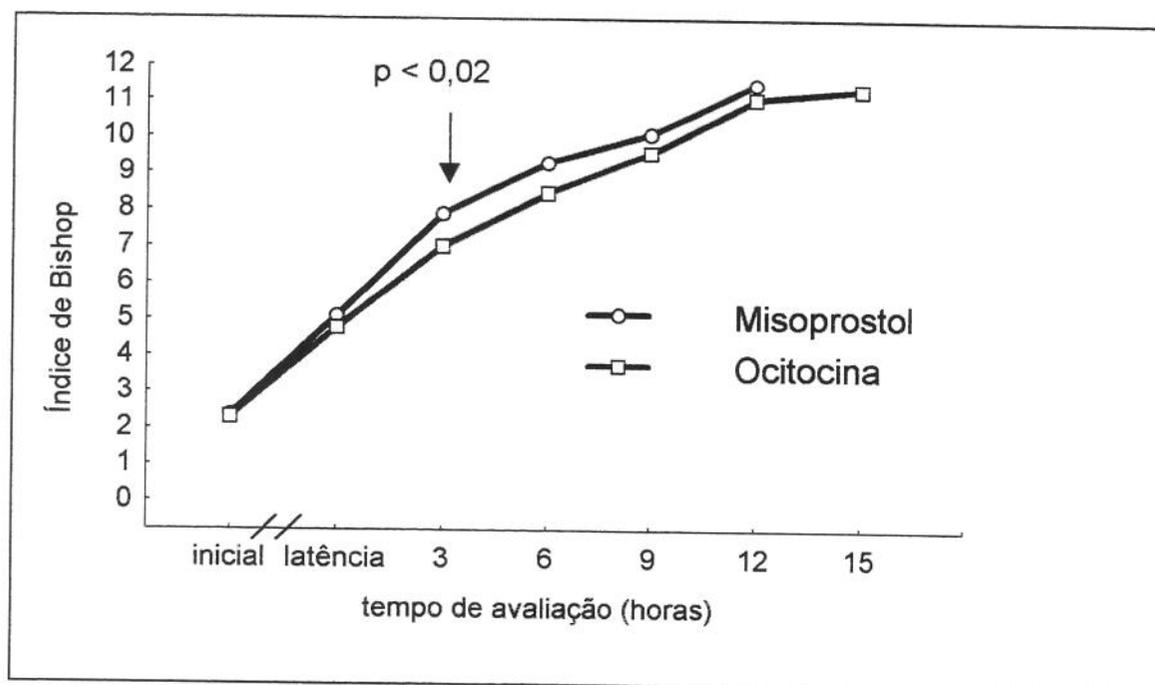
Características	Misoprostol	Ocitocina	$\chi^2$	p
Idade até 24 anos	61	55	0,48	0,49
Com companheiro fixo	49	63	3,23	0,07
Renda familiar 1-4 SM	55	62	0,03	0,87
Nuliparidade	65	54	1,94	0,16
Cor branca	72	79	0,85	0,36
Escolaridade até 1º grau completo	25	32	0,87	0,35
Até 5 consultas pré-natal	26	40	2,27	0,13
Idade gestacional $\geq$ 40 sem	86	83	0,27	0,60
IB inicial $\leq$ 3	80	87	1,05	0,30
Peso RN $\leq$ 2999g	29	20	1,70	0,19
Total (n)	105	105		

## 4.2. Resultados das variáveis dependentes principais

A Figura 1 mostra a média dos índices de Bishop, pontuados a cada três horas a partir do período de latência, para ambos os grupos. A média do índice de Bishop, avaliado três horas após o período de latência, foi a única significativamente maior para o grupo do misoprostol que da ocitocina (valores expressos na Tabela 1 do Anexo 3).

Figura 1

Média do índice de Bishop, a partir do período de latência, em função do tempo, segundo método de indução.



Quando os grupos foram analisados quanto à média de tempo entre o início da indução até o início do trabalho de parto, houve diferença significativa. O trabalho de parto iniciou-se, em média, em 253 minutos para o grupo do misoprostol, contra 352 minutos no grupo da ocitocina. Quanto ao tempo decorrido do início da indução até a ocorrência do parto vaginal, também diferiu significativamente entre os dois esquemas de indução. A média deste intervalo de tempo foi menor no grupo do misoprostol (Tabela 13).

**Tabela 13**

Intervalo médio de tempo até o início do trabalho de parto e até o parto vaginal, segundo método de indução

	Misoprostol		Ocitocina		t	p
	Média	± DP	Média	± DP		
Latência (min)	252,88	149,09	352,34	151,89	4,62	< 0,00001
n	104		92			
Tempo para parto vaginal (h)	10,62	4,41	14,84	5,14	5,43	< 0,00001
n	85		67			

No total, 14 gestantes não iniciaram o trabalho de parto. No grupo da ocitocina houve 13 casos de falha de indução, enquanto no grupo do misoprostol houve apenas um, o que foi significativo ( $p < 0,001$ ).

A Tabela 14 mostra que em quase 63% dos casos induzidos com misoprostol apenas uma dose foi necessária para início do trabalho de parto ativo. A quase totalidade destes casos utilizou até 75µg e apenas um utilizou a dose máxima de 200µg, sem resposta contrátil.

**Tabela 14**

Distribuição das gestantes por número de doses de misoprostol utilizadas

Doses	N	%
1 (25 µg)	66	62,8
2 (50 µg)	29	27,6
3 (75 µg)	09	8,7
4 ou mais (100 µg ou >)	01	0,9
Total (n)	105	100

O parto por via vaginal ocorreu em aproximadamente 81% das mulheres no grupo do misoprostol, contra cerca de 64% das mulheres randomizadas para receber ocitocina, o que foi significativo. O grupo do misoprostol apresentou um risco duas vezes menor de ter o parto por cesárea do que o grupo da ocitocina (Tabela 15).

**Tabela 15**

Distribuição das gestantes por tipo de parto, segundo método de indução

Tipo de parto	Misoprostol	Ocitocina
Normal	60	44
Fórcipe	25	23
Cesárea	20	38
Total (n)	105	105

$\chi^2=8,13$        $p=0,01$

RR para cesárea = 0,53      IC95% (0,33 - 0,84)

Quando se estudou a incidência de parto vaginal entre os grupos, com relação ao tempo, verificou-se que em cerca de ¾ das mulheres do grupo do misoprostol o parto ocorreu em até 18 horas, contra apenas 45% no grupo da ocitocina, o que foi significativo (Tabela 16).

**Tabela 16**

Incidência de parto vaginal em função do tempo de indução, segundo método utilizado

Parto vaginal	Misoprostol (%)	Ocitocina (%)
Em 12h*	62 (65)	25 (26)
Em 18h**	74 (78)	43 (45)
Em 24***	81 (85)	62 (65)
Total (n)	(105)	(105)

\* $\chi^2=29,50$   $p<0,000001$     \*\* $\chi^2=21,37$   $p<0,00001$     \*\*\* $\chi^2=9,33$   $p=0,01$

A Tabela 17 mostra que quase 65% das indicações de cesárea, no grupo da ocitocina, foram por falha de indução ou distócia de progressão, enquanto no do misoprostol, 70% das indicações incluíram síndrome de hiperestimulação, hipóxia e não reversão da taquissistolia ou hipertonia. A diferença entre os grupos foi significativa.

**Tabela 17**

Distribuição das gestantes por indicação de cesárea, segundo método de indução

Indicação	Misoprostol	Ocitocina
Falha de indução	1	13
Não reversão da taquissistolia ou hipertonia	3	7
Síndrome de hiperestimulação	3	3
Hipóxia	8	4
Distócia	5	11
Total (n)	(20)	(38)

\* $\chi^2=10,94$   $p=0,02$

Quando se estudou a ocorrência de alterações da contratilidade uterina entre os dois grupos, verificou-se que no grupo do misoprostol a taquissistolia foi mais freqüente, tendo ocorrido em três vezes mais mulheres do que no grupo da ocitocina, com significância estatística. A ocorrência de alteração associada a comprometimento da vitalidade fetal, contudo, não diferiu entre os grupos (Tabela 18).

**Tabela 18**

Incidência de alterações da contratilidade uterina, segundo método de indução

Tipo	Misoprostol	Ocitocina	RR	IC 95%
Taquissistolia	27	09	3,00	1,49 – 6,05
Hipertonia	03	02	1,84	0,32 – 10,73
Hiperestimulação	03	04	0,94	0,22 – 4,07
Nenhum	72	90	1,00	-
Total (n)	105	105		

$\chi^2 = 11,34$        $p = 0,01$

Com relação à incidência de sinais sugestivos de hipóxia fetal, eles foram discretamente maiores no grupo do misoprostol. Foram 14 casos contra dez no grupo da ocitocina, o que não representou diferença significativa (Tabela 19). Da mesma forma, quando se analisou a ocorrência de líquido meconial, apesar da maior frequência no grupo do misoprostol (dez casos contra três no grupo da ocitocina), a diferença não foi significativa ( $\chi^2= 2,95$ ;  $p = 0,08$ ).

**Tabela 19**

Incidência de sinais sugestivos de hipóxia fetal, segundo método de indução

Hipóxia	Misoprostol	Ocitocina
Mecônio	03	02
Alteração da CTG	04	07
Ambos	07	01
Nenhum	91	95
Total (n)	105	105
$\chi^2 = 5,60$	$p=0,13$	

Em 22 casos do grupo da ocitocina houve necessidade de interrupção da indução, o que ocorreu em 18 casos do grupo do misoprostol, e também não representou uma diferença significativa (Tabela 20).

**Tabela 20**

Incidência de causas de interrupção da indução, segundo método utilizado

Causa de interrupção	Misoprostol	Ocitocina
Síndrome de hiperestimulação	03	03
Não reversão da taquissistolia e ou hipertonia uterina	04	12
Hipóxia	09	04
Outra	02	03
Nenhuma	87	83
Total	105	105

$\chi^2 = 6,22$        $p = 0,18$

Entre todos os recém-nascidos, houve 43 casos de morbidade neonatal, a maior parte sem gravidade, sendo que o desconforto respiratório foi o mais prevalente entre os grupos, o que não apresentou diferença significativa (Tabela 21). Quando se estudou o índice de Apgar < 7 no quinto minuto de vida, nos dois grupos, também não se verificou diferença significativa: apenas um caso no grupo do misoprostol e dois no da ocitocina.

**Tabela 21**

Incidência de morbidade neonatal, segundo método de indução

Morbidade	Misoprostol	Ocitocina
UTI	2	0
Ventilação mecânica	4	1
Desconforto respiratória	10	16
Outros	5	5
Não	84	83
Total (n)	105	105
$\chi^2=5,19$	$p=0,26$	

A Tabela 22 mostra que houve uma diferença significativa entre os grupos com relação aos efeitos colaterais possivelmente associados aos métodos.

**Tabela 22**

Incidência de efeitos colaterais maternos, segundo método de indução

Efeito colateral materno	Misoprostol	Ocitocina
Náuseas e vômitos	21	8
Hipertermia	1	-
Outros	3	2
Nenhum	80	95
Total	105	105

$\chi^2=8,31$        $p=0,03$

A Tabela 23 mostra que não houve diferença entre os grupos quanto às intercorrências durante o período expulsivo ou após o parto. No entanto, o único caso de atonia uterina ocorreu no grupo do misoprostol.

**Tabela 23**

Distribuição das gestantes por intercorrências durante o período expulsivo ou após o parto, segundo método de indução

Intercorrências	Misoprostol	Ocitocina
Expulsivo prolongado	3	2
Sangramento do canal de parto	-	2
Distócia bisacromial	1	-
Atonia uterina	1	-
Nenhuma	100	101
Total (n)	(105)	(105)

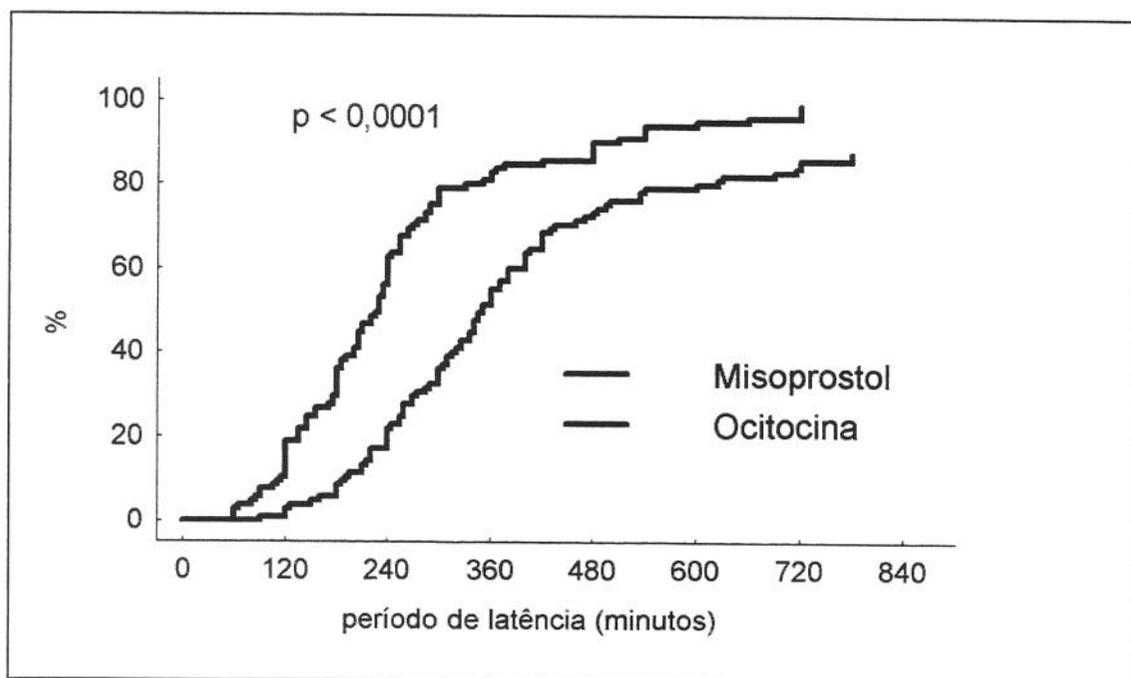
\* $\chi^2=4,20$  p=0,37

### 4.3. Resultados das análises de sobrevida

A Figura 2 mostra que o tempo decorrido para o início do trabalho de parto, analisado através de tabela de vida, foi significativamente menor para o grupo do misoprostol (dados na Tabela 2 do Anexo 3).

Figura 2

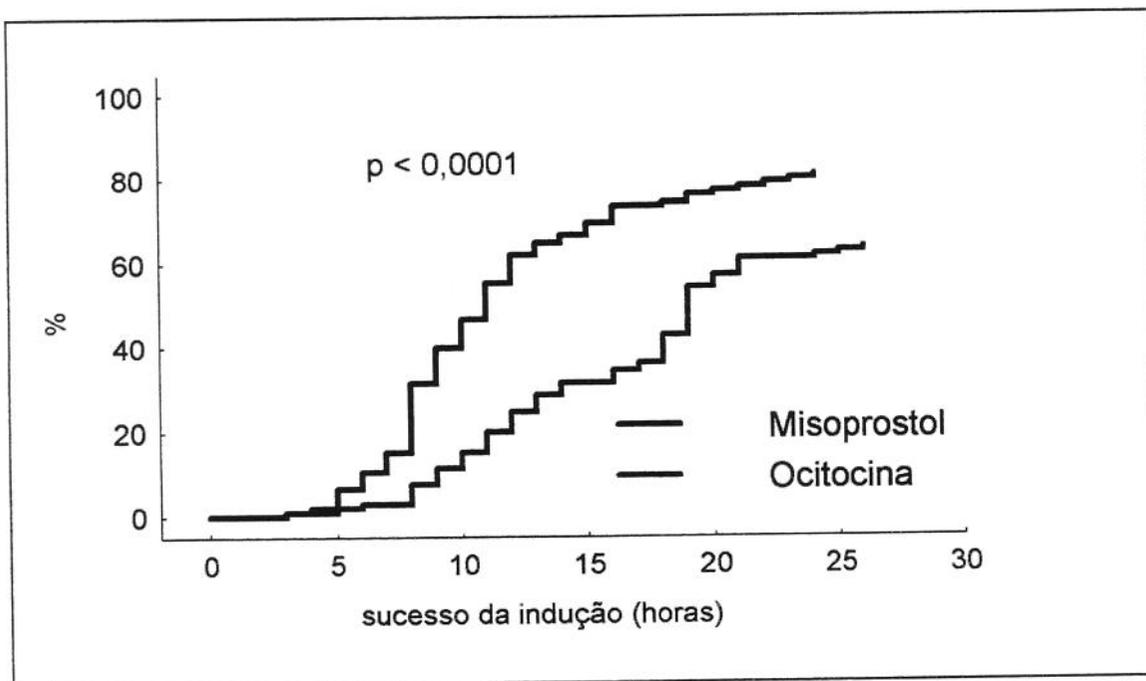
Distribuição das mulheres por período de latência, segundo método de indução



A Figura 3 mostra que também foi significativamente menor o tempo decorrido para o parto vaginal desde o início da indução no grupo do misoprostol (dados na Tabela 3 do anexo 3).

**Figura 3**

Distribuição das mulheres por sucesso da indução, segundo método utilizado



## 5. DISCUSSÃO

---

---

Este estudo mostrou que o misoprostol, na dosagem de 25 $\mu$ g a cada quatro horas, é um agente mais efetivo que a ocitocina no amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto em gestantes de termo com colo uterino desfavorável.

Na presente investigação, os intervalos médios de tempo para o início do trabalho de parto e para ocorrência do parto vaginal foram significativamente menores no grupo do misoprostol. Este resultado também foi encontrado por vários outros autores. CAMPOS-PEREZ et al. (1994), estudaram comparativamente misoprostol (50 $\mu$ g dose única, em fundo de saco posterior) e ocitocina endovenosa (dois a 32 mU/min) e encontraram média de tempo para início do trabalho de parto de 552min para misoprostol, contra 745min para ocitocina, o que corrobora os achados do presente estudo.

Estudo americano também mostrou que o intervalo médio de tempo para ocorrência do parto vaginal foi significativamente menor para o misoprostol comparativamente à ocitocina (11 contra 18 horas) (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993). Outro estudo, realizado na Turquia, mostrou que este intervalo foi

significativamente mais curto para o misoprostol, com médias bastante similares às deste estudo (9h contra 15h) (KADANALI et al., 1996).

Outro estudo americano recente, que também comparou a efetividade destas duas drogas para indução do parto e utilizou a mesma dose e intervalo de administração do misoprostol utilizados nesta investigação, encontrou uma média de tempo para o parto vaginal a partir do início da indução de 9,36h, semelhante à deste estudo (PATEL et al., 2000).

As diferenças nas médias dos intervalos de tempo, relativas ao período de latência e sucesso da indução, entre os estudos, provavelmente devem-se à dose, via e intervalo de administração diferentes, inclusão em alguns estudos de mulheres com colo uterino favorável à indução ou à administração prévia de dinoprostone, antes do início da indução com ocitocina (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; KADANALI et al., 1996).

A avaliação da mudança no índice de Bishop, realizada neste estudo, mostrou que o misoprostol prepara mais rapidamente o colo uterino do que a ocitocina, visto que houve uma diferença significativa entre estas mudanças três horas após o início do trabalho de parto. Isto já é sabido pelo conhecimento do mecanismo de ação destas drogas. A ocitocina aumenta a frequência e a força contrátil do músculo liso uterino, o que favorece a maturação do colo uterino (SATIN et al., 1992), enquanto o misoprostol, além de estimular a atividade uterina, promove também o amolecimento e apagamento da cérvix (MARIANI NETO et al., 1987).

O número de doses de misoprostol necessário para iniciar o trabalho de parto nesta investigação foi semelhante ao encontrado em outros estudos. BUGALHO et al. (1995b), referem que em 92,5% das mulheres foi utilizada apenas 01 dose de 50µg de misoprostol para obter sucesso para trabalho de parto efetivo. Já no estudo de KADANALI et al. (1996), 70% dos casos requereram até duas doses de misoprostol para obter este resultado. No entanto, um estudo descritivo brasileiro mostrou que somente cerca de 31% das gestantes necessitaram de até duas doses para iniciar o trabalho de parto e em cerca de 46% das mulheres foi necessário o uso de 3 a 4 doses para que o trabalho de parto iniciasse (MAIA FILHO et al., 1998).

Estudos comparativos entre misoprostol e ocitocina têm mostrado que o índice de cesárea é maior no grupo da ocitocina, o que também foi encontrado neste estudo. A investigação de CAMPOS-PEREZ et al. (1994), encontrou uma proporção cerca de seis vezes maior de cesárea quando o método de indução foi a ocitocina, comparativamente ao misoprostol. KRAMER et al. (1997), mostraram que, comparado com ocitocina para indução do trabalho de parto, o misoprostol resulta em um intervalo de indução (tempo de latência) menor, redução do índice de cesárea por distócia e diminuição no uso de analgesia peridural.

No entanto, outros estudos comparativos entre estas duas drogas têm mostrado que a incidência de cesárea é similar entre os grupos (ESCUDERO & CONTRERAS, 1997; SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; SANCHEZ-RAMOS et

al., 1997). Outros autores obtiveram ainda taxa maior de cesárea no grupo do misoprostol, comparativamente ao dinoprostone, com significância estatística. Isto poderia ser explicado por dose maior e/ou intervalo de administração menor, que acaba se associando à maior incidência de alterações da contratilidade uterina e mecônio (CAMPOS-PEREZ et al., 1994; WING et al., 1995b). É provável supor que o maior benefício na redução do número de cesáreas com a utilização do misoprostol comparativamente à ocitocina ou outros agentes, para a maturação do colo e indução do parto, fique mais evidente nos contextos onde a prevalência global de cesárea seja relativamente alta, como é o caso do Brasil, que em outros locais que possuem uma taxa de cesárea mais baixa.

Com respeito às indicações de cesárea, na presente investigação os achados não surpreendem, já que é sabido que quando se usa ocitocina em mulheres com colo uterino não preparado para indução do parto, este evolui, freqüentemente, para uma cesárea, por falha de indução ou distócia. Quanto ao uso do misoprostol para este fim, também têm sido mostrado na literatura médica que as cesáreas geralmente são indicadas por alteração da vitalidade fetal, líquido meconial espesso, não reversão da taquissistolia e/ou hipertonia e síndrome de hiperestimulação, o que corrobora os achados deste estudo (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; CAMPOS-PEREZ et al., 1994; ESCUDERO & CONTRERAS, 1997).

A incidência de parto vaginal dentro de 24 horas de iniciada a indução do trabalho de parto, neste estudo, seja no grupo do misoprostol ou no da ocitocina (85% X 65%, respectivamente), foi bastante similar à de outros estudos que compararam estes dois esquemas de indução. CAMPOS-PEREZ et al. (1994), mostraram uma ocorrência de 85,7% no grupo do misoprostol contra 64% no da ocitocina, o que foi significativo. Na investigação de ECHEVERRIA & ROCHA (1995), estas taxas foram de 88% e 72% respectivamente, também com diferença significativa.

Neste estudo houve 14 casos de falha na indução, treze deles no grupo da ocitocina, mostrando uma diferença significativa entre os grupos, o que também foi encontrado no estudo de KADANALI et al. (1996). No estudo de BUGALHO et al. (1995b), em que o misoprostol foi utilizado na dose de 50µg a cada 12 horas, para indução do trabalho de parto em gestantes com feto vivo, não houve nenhum caso de falha de indução. Apesar da baixa incidência de falha de indução no grupo do misoprostol, isto pode vir a ocorrer e é necessário que se estudem alternativas a esta droga, quando não ocorre trabalho de parto ativo com a dose máxima que poderia ser utilizada.

Uma das possibilidades seria o uso do mifepristone, antiprogesterona que já tem sido utilizada para interrupções legais de gravidezes de primeiro e segundo trimestre associadamente ao misoprostol (BYGDEMAN et al., 2000) e também para o preparo cervical e indução do parto. Um dos poucos ensaios realizados demonstrou que o uso oral de 200mg de mifepristone este

associado à melhora do Índice de Bishop, maior ocorrência de trabalho de parto, menor necessidade de outros agentes ocitócicos e resultados neonatais similares, porém com um aumento não significativo de cesárea por sofrimento fetal (ELLIOTT et al., 1998).

Este estudo mostrou que, com relação às alterações da contratilidade uterina, a taquissistolia foi significativamente mais freqüente no grupo do misoprostol, todavia não houve diferença entre os grupos quanto às outras alterações da contratilidade uterina (hipertonia uterina e síndrome de hiperestimulação uterina) e resultados perinatais. Também no estudo de SANCHEZ-RAMOS et al. (1993), o grupo do misoprostol apresentou mais taquissistolia do que o grupo da ocitocina (34,4% X 13,8%), porém foi o grupo da ocitocina que apresentou o maior número de casos de necessidade de tratamento da síndrome de hiperestimulação.

A maioria dos estudos que compara estas duas drogas para a indução do parto encontrou incidência de taquissistolia no grupo do misoprostol semelhante à encontrada no presente estudo (CAMPOS-PEREZ et al., 1994; ESCUDERO & CONTRERAS, 1997; SANCHEZ-RAMOS et al., 1997). Estudo brasileiro, realizado na década de 80, sobre o padrão tocográfico desencadeado pelo misoprostol, utilizado em dose de 200 ou 400µg, para indução do parto em gestantes com feto morto, mostrou que, independentemente da via utilizada (vaginal ou oral), a taquissistolia esteve presente em todos os casos e concluiu

alertando para o cuidado que se deveria ter ao utilizar esta droga para indução do parto nos casos com feto vivo (MARIANI NETO et al., 1988).

O encontro de maior ocorrência de líquido amniótico tinto de mecônio neste estudo, no grupo do misoprostol, também foi mostrado na investigação de WING (1995a). Uma possível explicação para este fato poderia ser a estimulação do trato gastrointestinal fetal pelos metabólitos do misoprostol (HOFMEYER & GULMEZOGLU, 2000).

A maioria dos estudos publicados mostra que os resultados perinatais, sejam eles avaliados pelo índice de Apgar, pH do sangue do cordão, admissão em unidade de terapia intensiva, dias de internação, síndrome de aspiração de mecônio ou hiperbilirrubinemia, não diferem entre os grupos (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; CAMPOS-PEREZ et al., 1994; ECHEVERRIA & ROCHA, 1995; KADANALI et al., 1996; ESCUDERO & CONTRERAS, 1997; SURBEK et al., 1997; BUCCELLATO et al., 2000). Na presente investigação também não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao índice de Apgar do recém-nascido no quinto minuto de vida e à morbidade neonatal.

No entanto, existem discordâncias quanto às alterações da contratilidade uterina. Estudo peruano refere maior incidência de síndrome de hiperestimulação nas mulheres que tiveram seu parto induzido com misoprostol, comparativamente ao grupo em que a droga utilizada foi a ocitocina, diferentemente do achado no presente estudo (ESCUDERO &

CONTRERAS, 1997). Novamente, a hipótese é que a dose utilizada (50µg) deva estar associada a estes resultados.

A explicação para o fato de ocorrer taquissístolia com maior incidência no grupo do misoprostol e isto não piorar os resultados perinatais, poderia ser pela manutenção do tônus uterino (estado de tensão do músculo no intervalo das contrações). Ou seja, o misoprostol acarreta mais taquissístolia que a ocitocina, porém não se associa à maior incidência de vitalidade fetal comprometida porque o tônus não se eleva entre as contrações. Isto foi mostrado no estudo de CAMPOS-PEREZ et al. (1994), que monitorizaram a pressão intra-uterina em algumas mulheres e encontraram que a intensidade média das contrações e do tônus uterino não diferiu entre os dois grupos (misoprostol x ocitocina).

Os achados de alterações da contratilidade uterina e possíveis efeitos indesejáveis ao feto têm levado os pesquisadores à realização de mais estudos para favorecer, com o uso do misoprostol, a não ocorrência da síndrome de hiperestimulação. Esta necessidade foi enfatizada pela última revisão sistemática da Biblioteca Cochrane (HOFMEYER & GULMEZOGLU, 2000).

A não redução da incidência da taquissístolia, mesmo com a redução da dose e aumento do intervalo de administração do misoprostol, tem intrigado os pesquisadores. WING & PAUL (1996) não se sentiram capazes de identificar as mulheres que vão desenvolver taquissístolia, discutindo sensibilidade individual, variações na absorção vaginal e também alertando sobre possíveis

diferenças populacionais. Entretanto, ressaltam também que uma avaliação não adequada da atividade uterina e, portanto, o diagnóstico errado da ausência de trabalho de parto ativo, pode levar à administração de uma nova dose desnecessária, acarretando em taquissistolia. Discutem ainda que deve haver também um efeito cumulativo do misoprostol, alertando sobre a necessidade de mais investigações sobre a farmacocinética do misoprostol. Os achados clínicos de aparecimento de taquissistolia por volta da quarta hora após a administração do misoprostol por via vaginal vão ao encontro do já referido tempo de manutenção dos níveis séricos do misoprostol administrado via vaginal em estudo sobre farmacocinética desta droga (ZIEMAN et al, 1997).

Na presente investigação, não houve diferença significativa entre os grupos em relação a complicações maternas durante a indução, o que também foi mostrado em outros estudos (CAMPOS-PEREZ et al., 1994; BUGALHO et al., 1995; WING & PAUL, 1996). No entanto, é importante relatar que o único caso com evolução ruim no presente estudo foi o de uma mulher, cuja cesárea foi indicada por síndrome de hiperestimulação (hipertonia associada ao comprometimento da vitalidade fetal) e que apresentou hemorragia uterina devido a atonia do útero, que não respondeu aos tratamentos clínico e medicamentoso habituais e foi necessária a realização de histerectomia subtotal abdominal. Dois casos semelhantes a este, em que houve necessidade de histerectomia por atonia uterina após parto cesárea, foram relatados na investigação de WING & PAUL (1996). Já no estudo de BUGALHO et al. (1995b) foram relatados um caso de descolamento prematuro de placenta com óbito fetal e

uma cesárea de emergência por sangramento durante o trabalho de parto e sofrimento fetal, em que o bebê nasceu morto, o acretismo placentário foi diagnosticado e a histerectomia foi necessária.

A avaliação do uso do misoprostol vaginal, na dose de 25µg a cada 4 horas, comparativamente à ocitocina, era o que havia de novo ao iniciar a coleta dos dados deste estudo. Até onde vai nosso conhecimento, estudos randomizados comparando estas duas drogas para amadurecimento cervical e indução do parto, utilizando misoprostol em dose de 25µg, só existem mais dois (WING & PAUL, 1998; PATEL et al., 2000), sendo que no estudo de WING & PAUL (1998) o intervalo de administração é de seis horas. Não é de nosso conhecimento nenhum outro ensaio clínico brasileiro publicado com o tamanho de amostra aqui incluído.

Na literatura médica há outros estudos discutindo alternativas de doses, via e intervalo de administração. Para KADANALI et al. (1996), a primeira dose deve ser administrada via vaginal para agir diretamente sobre o colo uterino e evitar alterações da contralidade uterina, que ocorrem quando as contrações uterinas efetivas iniciam antes do amadurecimento cervical. Depois, as próximas doses devem ser administradas via oral, por ser mais prático. Contudo, estas são suposições que carecem de confirmação científica, pelo menos até o momento.

WING, HAM, PAUL (1999) estudaram comparativamente o uso vaginal e o oral do misoprostol para amadurecimento cervical e indução do trabalho de

parto. As mulheres foram randomizadas em dois grupos: 25µg via vaginal a cada quatro horas e 50µg via oral, também a cada quatro horas. Os autores concluíram que a ocorrência de parto vaginal em 24 horas foi significativamente maior no grupo da via vaginal. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao tipo de parto, alterações da contratilidade uterina e resultados perinatais. Os autores enfatizaram a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados com este objetivo, para concluir se o misoprostol por via oral poderia ser utilizado para esta finalidade. Outro estudo, realizado no Canadá (WINDRIM et al., 1997), com o mesmo propósito, concluiu que misoprostol por via oral, na dose de 50µg a cada quatro horas, não é menos efetivo ou seguro para a indução do trabalho de parto do que os protocolos usuais e é bem tolerado. Também alertaram para a necessidade de outros estudos para confirmar a segurança desta abordagem e determinar a melhor dose e intervalo de administração.

Provavelmente também existem limitações no presente estudo. A primeira diz respeito ao fato dele não poder ter sido conduzido de forma duplo-cega, por razões óbvias, o que pode ter conduzido a um vício. Outras limitações incluem a dose e intervalo de administração do misoprostol serem empíricas, baseados em experiência de outros autores, e não ter sido o mesmo indivíduo a avaliar o índice de Bishop inicial em todos os casos. Apesar disto, os resultados deste estudo são bastante favoráveis ao uso do misoprostol como agente modificador do colo e indutor do trabalho de parto, e cumprem

também com o princípio de analogia, porque são bastante semelhantes aos resultados de outros estudos assim conduzidos e publicados na literatura médica internacional.

Ainda há muito que se aprender sobre o misoprostol para uso em obstetria. Será que diferenças étnicas e metabólicas da população interferem com a resposta à droga? Será que o peso materno e pH vaginal influenciam na efetividade da droga, por alterarem sua absorção e distribuição? Será que doses menores, e quem sabe únicas, não levarão ao mesmo efeito de amadurecimento cervical e indução do parto? Será que, com este objetivo, a primeira dose deva ser administrada via vaginal (para agir diretamente sobre o esvaecimento cervical) e, se necessário, as próximas devam ser administradas por via oral? Será que pequenas doses podem ser utilizadas em mulheres com cicatriz uterina prévia?

Estudos recentes têm procurado responder algumas destas questões. GRIGGS, CARLAN, BLUST, (2000) estudaram o efeito do peso materno na efetividade do misoprostol intravaginal para amadurecimento cervical e concluíram que mulheres com menos peso necessitam menor número de doses para obter o mesmo sucesso do que as mais pesadas. Estudo sobre o efeito do pH vaginal na efetividade do misoprostol para preparo do colo uterino e indução do parto concluiu que parece que não há influência do pH vaginal sobre a resposta à droga (RAMSEY et al., 2000).

Quanto ao uso do misoprostol para indução do parto em mulheres com cicatriz uterina prévia, estudo americano recente concluiu que os resultados perinatais são semelhantes nos grupos com ou sem cicatriz uterina, porém no grupo com cesárea prévia o índice de cesárea foi significativamente maior e também neste grupo foi maior a incidência de descolamento prematuro de placenta, de forma significativa (HUMPHREY, CARLAN, O'LEARY, 2000). Estes resultados corroboram a última recomendação do ACOG, que é contrária ao uso do misoprostol nesses casos (ACOG, 2000).

Apesar destas dúvidas quanto ao uso do misoprostol na indução do parto, os resultados dos estudos já publicados, e especificamente da presente investigação na população brasileira, indicam a necessidade, principalmente nos países onde outras prostaglandinas não estão disponíveis e/ou o alto custo impede sua generalização (como é o caso do Brasil), das autoridades de saúde discutirem a legalização à comercialização e uso do misoprostol. Baseado nos estudos publicados, decidir quando e em que circunstâncias o misoprostol deve ser utilizado e depois regularizar seu uso, pode beneficiar muitas situações obstétricas. Com relação à indução do parto com colo uterino desfavorável, esta facilitação do uso do misoprostol deverá ter vários efeitos benéficos, sendo o principal a diminuição da incidência de cesárea. Especialmente em nosso país há necessidade de normatização do uso do misoprostol para amadurecimento cervical e indução do trabalho de parto pelo Ministério da Saúde, o que deverá beneficiar em muito a prática clínica.

No entanto, as investigações devem prosseguir para se encontrar o melhor intervalo de administração que possibilite amadurecimento do colo e indução do parto, sem alterações da contratilidade uterina e, portanto, sem prejuízo ao feto. Além disto, devem ser realizados outros estudos para avaliar os fatores de risco para alterações de contratilidade uterina com o uso do misoprostol e investigações sobre situações específicas com o uso desta droga para a indução do parto, como na amniorrexe prematura e cesárea anterior, especificamente na população brasileira. Avaliar o misoprostol comparativamente com a sonda de Folley, hialuronidase e RU 486 também deve ser motivo de estudos futuros.

## 6. CONCLUSÕES

---

---

- A média do índice de Bishop três horas após o período de latência foi significativamente maior no grupo do misoprostol.
- O período de latência foi significativamente menor no grupo do misoprostol.
- O intervalo médio de tempo entre o início da indução e o parto vaginal foi significativamente menor nas mulheres que receberam misoprostol.
- O índice de falha de indução foi significativamente maior para o grupo da ocitocina.
- O parto por via vaginal foi significativamente mais freqüente nas gestantes que receberam misoprostol.
- A incidência de parto vaginal em até 12, 18 e 24 horas foi significativamente maior no grupo do misoprostol.
- A taquissistolia foi significativamente mais freqüente nas mulheres que receberam misoprostol.
- Não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos sinais sugestivos de hipóxia fetal.

- A ocorrência de causas de interrupção da indução não diferiu significativamente entre os grupos.
- Não houve diferença significativa entre os dois esquemas de indução quanto às condições de vitalidade dos recém-nascidos.
- Quanto aos efeitos colaterais maternos, náuseas e vômitos foram significativamente mais freqüentes no grupo do misoprostol.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion. Induction of labor with misoprostol (Number 228). *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **69**:77-8, 2000.

ALBANO, L. M. J.; SANTOS, J. F. K.; RAMOS, P. C. P. F.; BRUNONI, D. - Atresia de coanas: relato de um caso em que o uso do misoprostol como abortivo falhou. *Rev. Paul. Pediatr.*, **11**:217-20, 1993.

ARAÚJO, D. A. C.; OLIVEIRA, L. C. N.; OLIVEIRA, I. C. N.; PORTO, D. D. P.; OLIVEIRA, S. V.; JUNQUEIRA, F. H. O.; ANDRADE, A.T. L. - Indução do parto com misoprostol: comparação entre duas doses. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, **21**:527-31, 1999.

ARMITAGE, P. - **Statistical methods in medical research**, New York, John Wiley & Sons, 1974, 3<sup>rd</sup>. printing. 504p.

BARBOSA, R. M. & ARILHA, M. - The Brazilian experience with Cytotec. *Stud. Fam. Plann.*, **24**:236-40, 1993.

BISHOP, E. H. - Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol.*, **24**: 266-8, 1964.

BRASIL. Ministério Da Saúde - Antecipação eletiva do parto. In: **Gestação de Alto Risco**. Manual técnico, 2000. p.145-8.

- BUCCELLATO, C. A.; STIKA, C. S.; FREDERIKSEN, M.C. - A randomized trial of misoprostol versus extra-amniotic sodium chloride infusion with oxytocin for induction of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **182**:1039-44, 2000.
- BUGALHO, A.; BIQUE, C.; ALMEIDA, L.; BERGSTRÖM, S. - Pregnancy interruption by vaginal misoprostol. *Gynecol. Obstet. Invest.*, **34**:226-9, 1993a.
- BUGALHO, A.; BIQUE, C.; ALMEIDA, L.; FAÚNDES, A.- The effectiveness of intravaginal misoprostol (cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy. *Stud. Fam. Plann.*, **24**:319-23, 1993b.
- BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; FAÚNDES, A. - Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. *Obstet. Gynecol.*, **171**:538-41, 1994.
- BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; BERGSTRÖM, S. - Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **74**:194-8, 1995a.
- BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; FAÚNDES, A. - Low dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **49**:149-55, 1995b.
- BUSER, D.; MORA, G.; ARIAS, F. - A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes. *Obstet. Gynecol.*, **89**:581-5, 1997.
- BYGDAMAN, M.; DANIELSSON, K.G.; MARIONS, L.; SWAHN, M. - Pregnancy termination. *Steroids*, **65**: 801-5, 2000.

- CAMPOS -PEREZ, G. A.; GUZMÁN, S. C.; RODRIGUEZ, J. G.; VOTO, L. S.; MARGULIES, M. - Misoprostol un analogo de la PGE1 para la induccion de parto a termino: estudio comparativo y randomizado con oxitocina. **Rev. Chil. Obstet. Ginecol.**, **59**:190-6, 1994.
- CECATTI, J.G.; AQUINO, M. M. A.; GARCIA, G. M.; RODRIGUES, T. M. C. – Misoprostol versus oxytocin for labor induction: randomized controlled trial. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **70** (Suppl.1-4): 28, 2000.
- CECATTI, J. G. & PARPINELLI, M. A. - Indução do parto. In: GUARIENTO, A. – **Obstetrícia**. Ed. Atheneu, São Paulo, 2001. [In press].
- COLLINS, P. W.; PAPPO, R.; DAJANI, E. Z. - Chemistry and synthetic development of misoprostol. **Dig. Dis. Sci.**, **30(Suppl)**:1145-75, 1985.
- COSTA, S. H. & VESSEY, M. P. - Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. **Lancet**, **341**:1258-61, 1993.
- DECLARACIÓN DE HELSINQUE - Recomendaciones para guiar los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, **108**:626-37, 1990.
- ECHEVERRIA E. & ROCHA, M. - Randomized comparative study of induced labor with oxytocin and misoprostol in prolonged pregnancies. **Rev. Chil. Obstet. Ginecol.**, **60**:108-11, 1995.
- ELLIOTT, C.L.; BRENNAND, J.E.; CALDER, A.A. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. **Obstet. Gynecol.**, **92**: 804-9, 1998.
- ESCUADERO, F. & CONTRERAS, H. - A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **57**:139-43, 1997.

- FAÚNDES, A.; SANTOS, L. C.; CARVALHO, M.; GRAS, C. - Post abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. **Adv. Contracep.**, **12**:1-9, 1996.
- FAÚNDES, A.; CECATTI, J. G.; BESTETI PIRES, H. - **Comparação da efetividade do Prostokos® e Cytotec® na maturação do colo e indução do parto em gestantes com colo imaturo**. Relatório preliminar, 2000. [Mimeo].
- FLETCHER, H.; MITCHELL, S.; FREDERIK, J.; SIMEON, D.; BROWN, D.; - Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. **Obstet. Gynecol.**, **83**:244-7, 1994.
- FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. - Tratamento. In: FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. - **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. 3ª. ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996. p. 145-73.
- GARCIA, M. T. - Misoprostol como indutor do trabalho de parto em gestantes com feto vivo a termo. **Rev. bras. Ginecol. Obstet.**, **22**:460, 2000.
- GARCIA, M. T.; SOUZA, E.; SANTOS, J. F. K.; MATTAR, R.; CAMANO, L. - Indução do parto. **Femina**, **8**:271-6, 2000.
- GRIGGS, B. C.; CARLAN, S. J.; BLUST, D. L. - The effect of maternal weight on efficacy of intravaginal misoprostol for cervical ripening. **Obstet. Gynecol.**, **95(Suppl)**:70S, 2000.
- HOFMEYER, G. J. & GULMEZOGLU, A. M. - Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software. 15p

- HUMPHREY, R.G.; CARLAN, S. J.; O'LEARY, T. D. - Misoprostol for cervical ripening in patients with previous cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.*, **95(Suppl)**:70S, 2000.
- KADANALI, S.; KÜÇÜKÖZKAN, T.; ZOR, N.; KUMTEPE, Y. - Comparison of labor induction with misoprostol vs. oxytocin/prostaglandin E<sub>2</sub> in term pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **55**:99-104, 1996.
- KAHHALE, S. - A propósito da incidência de cesariana no Brasil: um velho filme. *Rev. Ginecol. Obstet.*, **9**:129, 1998.
- KARIM, S. M. M.; TRUSSEL, R. R.; PATEL, R. C.; HILLIER, K. - Response of pregnant human uterus to prostaglandin F<sub>2α</sub> induction of labour. *Br. Med. J.*, **4**:621-3, 1968.
- KEIRSE, M. J. N. C. - Prostaglandins in preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience. *J. Reprod. Med.*, **38**:89-100, 1993.
- KRAMER, R. L.; GILSON, G.J.; MORRISON, D. S.; MARTIN, D.; GONZALES, J. L.; QUALLS, C. R. - A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy. *Obstet. Gynecol.*, **89**:387-91, 1997.
- LEE, E. T. - **Statistical methods for survival data analysis**. Belmont, CA., Lifetime Learning Public., 1980. 557p.
- LIGGINS, G. C. - Treatment of missed abortion by high dosage Syntocinon® intravenous infusion. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw*, **69**: 277, 1962.
- MACEDO, R. M.; ÁVILA, I.; GONÇALVES, M. M. - Misoprostol no amadurecimento cervical e indução do parto. *Femina*, **26**:379-81, 1998a.

MACEDO, R. M.; ÁVILA, I.; GONÇALVES, M. M. - Estudo comparativo entre misoprostol e placebo para o amadurecimento cervical e indução do parto. *Rev. bras. Ginecol. Obstet.*, **20**:457-62, 1998b.

MAIA FILHO, N. L.; TEDESCO, R. P.; MATHIAS, L.; RIBEIRO, A. S.; ARAÚJO, A. M. - Misoprostol (25mcg) na indução de parto com feto vivo. *GO ATUAL*, **9**:41-6, 1998.

MANNING, F. A.; PLATT, L. D.; SIPOS, L. - Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **136**: 787-95, 1980.

MARGULIES, M.; VOTO, L. S.; CATUZZI, P.; IMAZ, F. U. - Induccion del trabajo de parto con un analogo de la PGE<sub>1</sub>. *Prensa Med. Arg.*, **78**:9-13, 1991.

MARGULIES, M.; CAMPOS PEREZ, G.; VOTO, L. S. - Misoprostol to induce labor [letter]. *Lancet*, **339**:64, 1992.

MARIANI NETO C. - **Contribuição ao estudo do uso da prostaglandina F<sub>2α</sub> por via extra-amniótica em casos de óbito do concepto.** São Paulo, 1983. [Dissertação - Mestrado - Universidade de São Paulo].

MARIANI NETO, C.; LEÃO, E. J.; BARRETO, E. M. C. P.; KENJ, G.; AQUINO, M. M. A. A.; TUFFI, V. H. B. - Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev. Paul. Med.*, **105**: 325-8, 1987.

MARIANI NETO, C.; DELBIN, A. L.; DO VAL JÚNIOR, R. - Padrão tocográfico desencadeado pelo misoprostol. *Rev. Paul. Med.*, **106**:205-8, 1988.

MARIANI NETO, C. - Cardiotocografia anteparto. In: NEME, B. - **Obstetrícia Básica.** 2<sup>a</sup>. ed. São Paulo, Sarvier, 2000. p. 939-49.

- MATHIAS, L.; MAIA FILHO, N. L.; ARAÚJO, A. M.; NOVELLI, S. M.; GURTHUR, E. B. - Indução do parto com misoprostol intravaginal em morte fetal intra-útero. **GO ATUAL**, 5:21-6, 1996.
- MOORE T.R. & CAYLE J.E. - The amniotic fluid index in normal human pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 162:1168-74, 1990.
- PASSINI, Jr., R. - Fenômenos maternos. In: NEME, B. - **Obstetrícia Básica**. São Paulo, Sarvier, 2000. p.164-71.
- PASTUSZAK, A. L.; SCHULER, L.; SPECK-MARTINS, C. E.; COELHO, K. E. F. A.; CORDELLO, S. M.; VARGAS, F.; BRUNONI, D.; SCHWARZ, I. V. D.; LARRANDABURU, M.; SAFATTLE, H.; MELONI, V. F. A.; KOREN, G.; NETO, J. C. - Use of misoprostol during pregnancy and Mobius syndrome in infants. **Engl. J. Med.**, 338:1881-5, 1998.
- PATEL, A.; GILLES, J. M.; MOFFETT, D.; MAHRAM, R.; DIRO, M.; BURKETT, G. - Can misoprostol be interchanged with oxytocin for augmentation of labor? **Obstet. Gynecol.**, 95(Suppl):10S, 2000.
- POCOCK, S. J. - **Clinical trials. A practical approach**. Chichester, John Wiley & Sons, 1983. 266p.
- PORTO, A. G. M. - Determinismo do parto. In: NEME, B. - **Obstetrícia Básica**. São Paulo, Sarvier, 2000. p.155-64.
- PRITCHARD, J. A. & MACDONALD, P. - Conduta do parto normal. In: WILLIAMS - **Obstetrícia**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. p.296-319.

- RABE, T.; BASSE, H.; THURO, H.; KIESEL, L.; RUNNEBAUM, B. - Action of PGE<sub>1</sub> methyl analog misoprostol on the pregnant human uterus in the first trimester. **Geburtsh. Frauenheilk.**, **47**:324-31, 1987.
- RAMSEY, P. S.; OGBURN Jr., P. L.; HARRIS, D. Y.; HEISE, R. H.; RAMIN, K. D. - Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **182**:1616-9, 2000.
- RESOLUÇÃO No. 196/96. - Sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Bioética**, **4**:15-25, 1996.
- ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES LIMITED. **The role of prostaglandin in labour**. London, 1985.
- SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A M.; CONNOR, P. - Hygroscopic cervical dilation of the cervix. A comparison with PGE<sub>2</sub> gel. **J. Reprod. Med.**, **37**: 355-9, 1992.
- SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A. M.; DEL VALLE, G. O.; DELKE, I.; SCHROEDER, P. A.; BRIONES, D. K. - Labor induction with the prostaglandin E<sub>1</sub> methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. **Obstet. Gynecol.**, **81**:332-6, 1993.
- SANCHEZ-RAMOS, L.; CHEN, A. H.; KAUNITZ, A. M.; GAUDIER, F. L.; DELKE, I. - Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. **Obstet. Gynecol.**, **89**:909-12, 1997.
- SANTOS, J. F. K. - Avaliação da vitalidade fetal intraparto. In: NEME, B. - **Obstetrícia Básica**. 2ª ed. São Paulo, Sarvier, 2000. p.214-7.

- SATIN, A. J.; LEVENO K. J.; SHERMAN M. L.; MCINTIRE D. D. - Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **166**:1260-1, 1992.
- SEITCHIK, J. & RAO, V. R. – Cesarean delivery in nulliparous women for failed oxytocin-augmented labor: route of delivery in subsequent pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **143**:393-7, 1982.
- SEITCHIK, J. & CASTILLO M. - Oxytocin augmentation of dysfunctional labor: Clinical data. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **144**:899-905, 1983.
- SILVER, L. - **Parecer sobre uso obstétrico de misoprostol**. Documento apresentado e aprovado na Comissão Técnica de Medicamentos, 1998. [Mimeo].
- SOUZA, D. J.; SOUZA, A. F. S. F.; GONÇALVES, L. F.; SAAB NETO, J. A.; PORTO FILHO, F. A. C. - Misoprostol gel intravaginal para amadurecimento cervical. In: IV JORNADA PAULISTA DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA, Guarujá, 1997. *Anais*. São Paulo, 1997. p.81.
- SURBEK, D. V.; BOESIGER, H.; HOESLI, I.; PAVIC, N.; HOLZGREVE, W. - A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E<sub>2</sub> to induce labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **177**:1018-23, 1997.
- SURITA, F. G. C. - **Misoprostol versus laminaria no preparo cervical em gestações com óbito fetal**. Campinas, 1996. [Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas].
- TABORDA, W.; CONZ, C. B. L.; SILVA, M. C. S.; BERTINI, A. M. - Uso do misoprostol para indução do parto em gestações de risco. In: 47°. CONGRESSO BRASILEIRO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, Rio de Janeiro, 1997. *Anais*. Rio de Janeiro, 1997.p.110.

ULDBJERG, N.; ULMSTEN, U., EKMAN, G. - The ripening of the human uterine cervix in terms of connective tissue biochemistry. In: ULMSTEN, U. & UELAND., K. - **Clinical Obstetrics and Gynecology**. Philadelphia, Harper How, 1983.p.14-26.

WATSON, W.J.; STEVENS, D.; WELTER, S.; DAY, D. - Factors predicting successful labor induction. **Obstet. Gynecol., 88**: 990-2, 1996.

WICKER R.; ALBERT, J.; LAURENT, S.; BELLITT, P. - Evaluation of misoprostol and dinoprostone in cervical ripening. **Am. J. Obstet. Gynecol., 172**:424-6, 1995.

WINDRIM, R.; BENNETT, K.; MUNDLE, W.; YOUNG, D. C. - Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. **Obstet. Gynecol., 89**:392-7, 1997.

WING, D. A.; JONES, M. M.; RAHALL, A.; GOODWIN, T. M.; PAUL, R. H. - A comparison of misoprostol and prostaglandin E<sub>2</sub> gel for preinduction cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol., 172**:1804-10, 1995a.

WING, D. A.; RAHALL, A.; JONES, M. M.; GOODWIN, T. M.; PAUL, R. H. - Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol., 172**:1811-6, 1995b.

WING, D. A. & PAUL, R. H. - A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol., 175**:158-64, 1996.

WING, D. A.; ORTIZ-OMPHROY, G.; PAUL, R. H. - A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol., 177**: 612-8, 1997.

- WING, D. A. & PAUL, R. H. – Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **179**: 94-9, 1998.
- WING, D. A.; HAM, D.; PAUL, R. H. - A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **180**: 1150-60, 1999.
- WITTER F. R.; ROCCO, L. E.; JONHSON, T. R. B. - A randomized trial of prostaglandin E<sub>2</sub> in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:830-4, 1992.
- ZIEMAN, M.; FONG, S. K.; BENOWITZ, N. L.; BANSKTERM, D.; DARNEY, P. D.- Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. **Obstet. Gynecol.**, **90**:88-92, 1997.

## **9. Bibliografia de Normatizações**

1. HERANI, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – OF. CIR/PRP/06/95 – Normas ABNT. 1995. 8p.

# 9. ANEXOS

---

---

## 9.1. - ANEXO 1

### FORMULÁRIO

Randomização no. \_\_\_\_

Grupo    1 - Misoprostol            2 - Ocitocina

Data de Admissão \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

.....

Dados pessoais (Destacar após a revisão)

Nome: \_\_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_

no.: \_\_\_\_\_ apto.: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Fone: \_\_\_\_\_ Recado? \_\_\_\_\_ Com quem? \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

## Seção 1 - Características da Mulher

I 1.1 - Mantenha a mulher em decúbito lateral esquerdo durante o preenchimento desta seção.

1.1 - Idade

1.2 - Escola

[1] SIM

[2] NÃO      Passe a 1.4

1.3 - Último ano (série) de estudos que completou

\_\_\_ ano do \_\_\_\_\_

[1] primário incompleto

[2] primário completo

[3] ginásio incompleto

[4] ginásio completo

[5] colegial incompleto

[6] colegial completo

[7] superior incompleto

[8] superior completo

[9] não sabe/ não lembra

1.4 - Cor da mulher

[1] Branca                    [2] Parda

[3] Negra                    [4] Amarela

1.5 - Estado marital

[1] Solteira                    [2] Casada

[3] Amasiada/ vive junto    [4] Separada/ divorciada

[5] Viúva

1.6 - Renda (total ganho) da família em reais. R\$ \_\_\_\_\_

[1] até R\$ 112,00

[2] de R\$ 113,00 a R\$ 560,00

[3] mais de R\$ 560,00

[9] não sabe

1.7 - Gesta

1.8 - Para

1.9 - Aborto

1.10 - Amenorréia \_\_\_\_ sem \_\_\_\_ dias

1.11 - Usom \_\_\_\_ sem \_\_\_\_ dias

1.12 - IG final Idade gestacional final

1.13 - Número de consultas de pré natal:

[99] não sabe/ não lembra/ não tem cartão de pré natal

1.14 - Patologia clínica materna

Diabetes [ 1 ]

Pressão alta [ 2 ]

Doença do coração [ 3 ]

Sífilis [ 4 ]

Doença dos rins [ 5 ]

Outra [8] Qual? \_\_\_\_\_

Ausente [9]

1.15 - Patologia Obstétrica atual

Pré-eclâmpsia [1]

Toxemia superajuntada [2]

Diabetes gestacional [3]

Pós-datismo [4]

Retardo de crescimento intra-útero [5]

Oligoâmnio [6]

Outra [8]. Qual? \_\_\_\_\_

Ausente [9]

I-1.2 Encerre esta seção dizendo: Agora vou medir a sua pressão e em seguida realizar um exame para avaliar o bem estar do bebê. MEÇA A PRESSÃO ARTERIAL DA MULHER EM DECÚBITO LATERAL ESQUERDO; EM SEGUIDA REALIZE O EXAME CARDIOTOCOGRÁFICO. SE O REGISTRO FOR NORMAL, PEGUE O ENVELOPE SELADO DE MENOR NÚMERO, ABRA-O E ANOTE NO INÍCIO DESTE QUESTIONÁRIO QUAL O ESQUEMA DE INDUÇÃO QUE A MULHER DEVERÁ RECEBER. ANEXE O REGISTRO DO EXAME JUNTO A ESTE FORMULÁRIO.

1.16 - P.A. \_\_\_\_ x \_\_\_\_

[1] PAd < 90mmHg

[2] PAd > ou igual a 90mmHg

## Seção 2 - Diagnóstico

2.1 - Indicação da indução:

[1] hipertensão

[2] diabetes

[3] pós-datismo

[4] gestação de termo + colo desfavorável

[5] restrição do crescimento intrauterino

[6] cardiopatias

[7] oligoâmnio

[8] outro

2.2 - Altura uterina:   cm

2.3 - Índice de Bishop Inicial:

Parâmetros	0	1	2	3
dilatação	0	1-2	3-4	5-6
esvaecimento	0-30	40-50	60-70	>70
altura da apres.	-3	-2	-1,0	+1,+2
consist. colo	firme	médio	mole	-----
posição colo	post.	med.	ant.	-----

### Seção 3 - Indução

3.1 -  $\Delta IB_1$ :

3.2 -  $\Delta IB_2$ :

3.3 -  $\Delta IB_3$ :

3.4 -  $\Delta IB_4$ :

3.5 - Período de latência:     min

3.6 - Sucesso da indução:    horas

3.7 - Falha de indução

[1] SIM

[2] NÃO

3.8 - Efeitos colaterais:

[1] náuseas

[2] vômitos

[3] hipertermia

[4] hipotensão

[5] hipertensão

[8] outro. Qual? \_\_\_\_\_

[6] NENHUM

3.9 - Alterações da contratilidade uterina

[1] Taquissistolia

[2] Hipertonia uterina

[3] Síndrome de hiperestimulação

[4] Nenhuma

3.10 - Interrupção da indução

[1] Síndrome de hiperestimulação

[2] Hipóxia fetal

[3] Não reversão da taquissistolia ou hipertonia uterina

[8] Outro. Qual? \_\_\_\_\_

[4] Não

3.11 - Hipóxia fetal

[1] SIM

[2] NÃO PASSE A 3.13

3.12 - Diagnóstico da hipóxia fetal

[1] mecônio

[2] alteração cardiotocográfica

[3] ambos

3.13 - Necessidade de suplementação com ocitocina (SOMENTE PARA O GRUPO DO MISOPROSTOL)

[1] SIM

[2] NÃO

#### Seção 4 - Dados do parto

4.1 - Data:   /   /

4.2 - Horário:   :

4.3 - Tipo de parto:

[ 1 ] Normal

[ 2 ] Cesárea

[ 3 ] Fórcepe

4.4 - Indicação(ões) do parto cirúrgico

a. \_\_\_\_\_  
b. \_\_\_\_\_

[1] falha de indução

[2] taquissistolia

[3] hipertonia

[4] síndrome de hiperestimulação

[5] hipóxia

[6] descolamento prematuro de placenta

[7] rotura uterina

[8] desejo da paciente

4.5 - Anestesia

[ 1 ] não

[ 2 ] bloqueio pudendo

[ 3 ] raqui

[ 4 ] peridural simples

[ 5 ] peridural contínua

[ 6 ] geral

4.6 - Anestésico: [1] xylocaína

[2] marcaína

[3] outro

4.7 - Dose: \_\_\_\_\_

4.8 - Intercorrências no parto:

[1] SIM

Qual? \_\_\_\_\_

[2] NÃO

4.9 - Sexo do R.N.

[1] masculino

[2] feminino

4.10 - peso do R.N.     g

4.11 - Índice de apgar de 1o. minuto:

4.12 - Índice de Apgar de 5o. minuto:

4.13 - Capurro:   sem

### Classificação do RN

4.14 - IG

[1] pré-termo

[2] termo

[3] pós-termo

4.15 - peso

[1]PIG

[2]AIG

[3]GIG

4.16 - baixo peso

[1] sim

[2] não

4.17 - Morbidade neonatal

[1] Não

[3] Convulsão

[5] Enterocolite necrotizante

[2] Ventilação mecânica

[4] Desconforto Respiratório

[6] Outra Qual? \_\_\_\_\_

4.18 - Resultado perinatal

[1] Normal

[2] Anormal Por que? \_\_\_\_\_

4.19 - Óbito neonatal

[1] sim Causa? \_\_\_\_\_

[2] não

4.20 - Tempo de internação do RN (dias):

## 9.2. – ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Misoprostol X Ocitocina Gestação de termo

Eu \_\_\_\_\_, abaixo-assinada, concordo em participar voluntariamente do estudo sobre indução do parto em mulheres com algum problema que faça com que a gravidez seja considerada de risco. Sei que minha gravidez é considerada de risco, por causa minha e/ou do nenê, e que minha participação consiste em usar um remédio para desencadear contrações no útero e fazer com que comece o trabalho de parto. Durante esse tempo, farei um exame que registra as contrações e os batimentos do coração do nenê para verificar se tudo está bem; este acompanhamento será feito até o nascimento do nenê. Também fui informada de que será feito um sorteio entre dois medicamentos para ver qual será utilizado em meu caso; um deles é o que se usa habitualmente para começar as contrações e é usado no soro e o outro é o que está sendo testado em nosso país, mas já é utilizado em outros países onde mostrou ser seguro. Esta outra substância é chamada misoprostol e será colocado na vagina de 4 em 4 horas até no máximo de 8 vezes. Sei que a escolha do remédio será feita por sorteio e que poderei ficar em qualquer um dos grupos. Fui ainda esclarecida que qualquer um dos dois medicamentos poderá provocar um aumento das contrações e que, nesse caso, se houver sinal de sofrimento fetal, serei adequadamente tratada. Fui informada de que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo investigador e que, caso não queira participar, isso em nada prejudicará meu atendimento médico. Para qualquer esclarecimento poderei procurar a Dra. Márcia Aquino, no Centro Obstétrico, fone (011) 292-4188, das 8 às 12 horas.

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199\_\_.

Assinatura da mulher: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável legal (quando menor) \_\_\_\_\_

Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

Nome do médico: \_\_\_\_\_

Assinatura do médico: \_\_\_\_\_

CEPE/HMLMB Fone: 011-2924188

### 9.3. – ANEXO 3

**Tabela 1**

Valores médios dos índices de Bishop por tempo a partir do período de latência, segundo método de indução (Figura 1)

GRUPO	Obs	Variável	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
1	105	B2	104	5.0961538	1.9233831	2.0000000	11.0000000
		B3	90	7.9111111	2.6335964	3.0000000	14.0000000
		B4	57	9.2982456	2.4925956	3.0000000	13.0000000
		B5	19	10.1052632	2.3780182	5.0000000	13.0000000
		B6	2	11.5000000	2.1213203	10.0000000	13.0000000
		B7	0	.	.	.	.
		2	105	B2	92	4.7717391	1.5126083
B3	83			7.0120482	2.0392130	3.0000000	12.0000000
B4	58			8.4655172	2.1457058	4.0000000	12.0000000
B5	40			9.5750000	2.0366828	5.0000000	13.0000000
B6	13			11.0769231	1.4411534	8.0000000	13.0000000
B7	3			11.3333333	0.5773503	11.0000000	12.0000000

T-Testes

Variável	Método	Variâncias	GL	valor t	Pr >  t
B2	Satterthwaite	Unequal	191	1.32	0.1886
B3	Satterthwaite	Unequal	166	2.52	0.0126
B4	Pooled	Equal	113	1.92	0.0572
B5	Pooled	Equal	57	0.89	0.3798
B6	Pooled	Equal	13	0.37	0.7172

Testes t de Student

**Tabela 2**  
Distribuição porcentual das mulheres por tempo de período de latência em minutos, segundo método de indução (correspondente a Figura 2)

período de latência (min.)	Misoprostol		Ocitocina	
	%	% acum.	%	% acum.
60	2,86	2,86	-	0
65	0,95	3,81	-	0
80	0,95	4,76	-	0
85	0,95	5,71	-	0
90	1,9	7,61	-	0
105	0,95	8,56	0,95	0,95
110	0,95	9,51	-	0,95
115	0,95	10,46	-	0,95
120	8,57	19,03	-	0,95
125	-	19,03	1,90	2,85
135	2,86	21,89	0,95	3,80
145	2,86	24,75	-	3,80
150	-	24,75	-	3,80
155	1,9	26,65	0,95	4,75
160	-	26,65	-	4,75
170	0,95	27,60	0,95	5,70
175	1,9	29,50	-	5,70
180	6,67	36,17	-	5,70
185	1,9	38,07	2,86	8,56
190	0,95	39,02	0,95	9,51
195	-	39,02	0,95	10,46
200	1,9	40,92	0,95	11,41
205	3,81	44,73	-	11,41
210	1,9	46,63	-	11,41
215	-	46,63	1,90	13,31
220	1,9	48,53	0,95	14,26
225	0,95	49,48	2,86	17,12
230	3,81	53,29	-	17,12
235	2,86	56,15	-	17,12
240	6,67	62,82	-	17,12
245	0,95	63,77	4,76	21,88
255	3,81	67,58	0,95	22,83
260	-	67,58	1,90	24,73
265	1,9	69,48	2,86	27,59
270	0,95	70,43	-	27,59
275	0,95	71,38	1,90	29,49
285	1,9	73,28	0,95	30,44
290	1,9	75,18	0,95	31,39
300	3,81	78,99	0,95	32,34
305	-	78,99	3,81	36,15
310	-	78,99	0,95	37,10
315	-	78,99	1,90	39,00
320	-	78,99	0,95	39,95
325	-	78,99	0,95	40,90
330	0,95	79,94	1,90	42,80
335	-	79,94	-	42,80
340	-	79,94	1,90	44,70
345	-	79,94	2,86	47,56
			1,90	49,46

período de latência (min.)	Misoprostol		Ocitocina	
	%	% acum.	%	% acum.
350	0,95	80,89	1,90	51,36
360	1,9	82,79	3,81	55,17
365	0,95	83,74	-	55,17
370	-	83,74	1,90	57,07
375	0,95	84,69	-	57,07
380	-	84,69	2,86	59,93
400	-	84,69	3,81	63,74
405	-	84,69	0,95	64,69
420	0,95	85,64	3,81	68,50
430	-	85,64	0,95	69,45
435	-	85,64	0,95	70,40
460	-	85,64	0,95	71,35
470	-	85,64	0,95	72,30
480	4,76	90,40	0,95	73,25
485	-	90,40	0,95	74,20
495	-	90,40	0,95	75,15
500	-	90,40	0,95	76,10
510	0,95	91,35	-	76,10
535	-	91,35	1,90	78,00
540	2,86	94,21	0,95	78,95
600	0,95	95,16	0,95	79,90
625	-	95,16	0,95	80,85
630	-	95,16	0,95	81,80
660	0,95	96,11	-	81,80
625	-	96,11	0,95	82,75
630	-	96,11	0,95	83,70
720	2,86	98,97	1,90	85,60
780	-	98,97	1,90	87,50

Teste do log-rank,  $p < 0,0001$

**Tabela 3**

Distribuição percentual das mulheres por tempo (em horas) para o sucesso da indução, segundo método de indução (Figura 3)

Sucesso da indução (horas)	Misoprostol		Ocitocina	
	%	% acum.	%	% acum.
3	0,95	0,95	0,95	0,95
4	0,95	1,9	-	0,95
5	4,76	6,66	0,95	1,9
6	3,81	10,47	0,95	2,85
7	4,76	15,23	-	2,85
8	16,19	31,42	4,76	7,61
9	8,57	39,99	3,81	11,42
10	6,67	46,66	3,81	15,23
11	8,57	55,23	4,76	19,99
12	6,67	61,9	4,76	24,75
13	2,86	64,76	3,81	28,56
14	1,9	66,66	2,86	31,42
15	2,86	69,52	-	31,42
16	3,81	73,33	2,86	34,28
17	-	73,33	1,9	36,18
18	0,95	74,28	6,67	42,85
19	1,9	76,18	11,43	54,28
20	0,95	77,13	2,86	57,14
21	0,95	78,08	3,81	60,95
22	0,95	79,03	-	60,95
23	0,95	79,98	-	60,95
24	0,95	80,93	0,95	61,9
25	-	80,93	0,95	62,85
26	-	80,93	0,95	63,8

Teste do log-rank,  $p < 0,0001$