

OLÍMPIO BARBOSA DE MORAES FILHO

**MISOPROSTOL VERSUS Sonda FOLEY E
OCITOCINA PARA INDUÇÃO DO PARTO**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Rivaldo Mendes de Albuquerque**

**UNICAMP
2002**

OLÍMPIO BARBOSA DE MORAES FILHO

**MISOPROSTOL VERSUS Sonda FOLEY E
OCITOCINA PARA INDUÇÃO DO PARTO**

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
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Rivaldo Mendes de Albuquerque

UNICAMP
2002

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M792m Moraes Filho, Olímpio Barbosa de
 Misoprostol versus sonda Foley e ocitocina para
 indução do parto / Olímpio Barbosa de Moraes Filho.
 Campinas, SP : [s.n.], 2002.

 Orientadores : José Guilherme Cecatti, Rivaldo
 Mendes Albuquerque
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Trabalho de parto induzido. 2. Gravidez. 3.
 Perinatologia. 4. Ocitocina. I. José Guilherme Cecatti.
 II. Rivaldo Mendes de Albuquerque. III. Universidade
 Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
 IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: OLÍMPIO BARBOSA DE MORAES FILHO

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI

Co-Orientador: Prof. Dr. RIVALDO MENDES DE ALBUQUERQUE

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

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

Data: 05/07/2002

Dedico este Trabalho

*Aos meus pais, Olímpio e Darcy,
pelas condições oferecidas e exemplos de vida.*

*À minha mulher, Márcia,
pelo apoio e incentivo,
compreendendo tantas ausências.*

*Aos meus filhos, Thaís, André e Diogo,
pela grande alegria que têm trazido a minha vida.*

*Às gestantes hospitalizadas que,
mesmo num momento de incerteza e de ansiedade,
participaram desta pesquisa,
colaborando para esclarecer algumas dúvidas sobre o assunto.*

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, exemplo de professor e pesquisador, pela amizade, apoio e presença no período final quando me encontrava longe da minha família.

Ao Prof. Dr. Rivaldo Mendes de Albuquerque, companheiro e amigo, pela oportunidade dada para o meu crescimento como pesquisador e professor.

Aos integrantes da Disciplina de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, pelo incentivo e compreensão nos momentos de afastamento, permitidos para a conclusão desta tese.

Aos médicos plantonistas e residentes da Maternidade Monteiro de Morais, pela colaboração na coleta de dados desta tese.

À Prof^{ra} Josefa Veranice Pereira, diretora do CISAM, pelo exemplo de dedicação ao serviço público e pela confiança a mim depositada.

Ao Dr. Aldo Azevedo Mota, diretor do Departamento Médico da Assembléia Legislativa de Pernambuco, pelo apoio e pela viabilização do meu afastamento.

Ao Prof. Dr. Cícero Ferreira Fernandes Costa exemplo a ser seguido na nossa vida.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes e Profª Dra. Ellen Hardy, os principais responsáveis pelo meu descobrimento do prazer de realizar uma pesquisa.

Ao Avaniel Marinho da Silva, diretor de Marketing do Laboratório Hebron, pela doação da medicação pesquisada e apoio logístico.

A todos os profissionais do CAISM que, na etapa final me receberam de braços abertos e sem os quais seria impossível a realização da minha jornada.

A Sueli Chaves, pela presteza na revisão das referências bibliográficas; Maria do Rosário Zullo, pela editoração; ao Klésio Divino Palhares pela ajuda na retirada de dúvidas na computação e confecção das figuras; Gislaine A. F. Carvasan e Edson Zangiaconi Martinez pelo auxílio na análise estatística dos dados; às secretárias Margarete Amado de Souza Donadon, Conceição Aparecida Silva Santos, Kátia Magaly do Espírito Santo e Gislaine Aparecida Fonsechi pela presteza e calor humano; e Lúcio Tito Gurgel pela ajuda com o computador.

As Profª Fernanda G. de Castro Surita e Egle C. Couto de Carvalho, e agora mais recentemente Profª Ângela Maria Bacha, pela compreensão e companheirismo.

Às Profª Mary Ângela Parpinelli e Helaine Milanez, pelas suas participações na minha qualificação, que tanto contribuíram com suas opiniões e sugestões.

“Num contexto de humanização do nascimento, de respeito aos direitos e desejos das mulheres, e da prática de uma obstétrica baseada em evidência, é importante que se esclareça que a indução do parto é um procedimento aceitável e recomendável sob o ponto de vista médico e humano, sempre que exista uma indicação para isso, para evitar um mal maior.”

José Guilherme Cecatti

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Lista de Tabelas e Ilustrações	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	23
2. Objetivos	45
2.1. Objetivo geral	45
2.2. Objetivos específicos	45
3. Sujeitos e Métodos.....	47
3.1. Desenho do Estudo	47
3.2. Tamanho Amostral	47
3.3. Seleção dos Sujeitos.....	48
3.3.1. Critérios de Inclusão	48
3.3.2. Critérios de Exclusão	48
3.4. Variáveis e Conceitos.....	49
3.4.1. Variável Independente	49
3.4.2. Variáveis Dependentes	49
3.4.3. Variáveis de Controle	52
3.4.4. Conceitos	54
3.5. Procedimentos.....	54
3.6. Instrumentos para a Coleta de Dados	59
3.7. Coleta de Dados.....	60
3.8. Processamento e Análise dos Dados	60
3.9. Considerações Éticas.....	62
4. Resultados	65
5. Discussão.....	87
6. Conclusões	103
7. Referências Bibliográficas.....	105
8. Bibliografia de Normatizações	123
9. Anexos	125
9.1. Anexo 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	125
9.2. Anexo 2 - Formulário	126
9.3. Anexo 3 – Aprovação do projeto de pesquisa pelo CONEP.....	129
9.4. Anexo 4 – Ocorrência de parto vaginal em função da duração total para o sucesso da indução, segundo método de indução	130

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

χ^2	Qui quadrado
χ^2_{trend}	Qui quadrado para tendência
®	Marca registrada
∞	Infinito
μg	Micrograma
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AFU	Altura do fundo uterino
AIG	Adequado para idade gestacional
bpm	Batimentos por minuto
CAISM	Centro de Atenção Integral da Saúde da Mulher
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CISAM	Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros
CIUR	Crescimento intra-uterino restrito
CONEP	Conselho Nacional de Ética em Pesquisa
CTG	Cardiotocografia
DP	Desvio padrão
DPPNI	Descolamento prematuro da placenta normalmente inserida
DUM	Data da última menstruação

EPI.INFO	Epidemiology Information
EUA	Estados Unidos da América do Norte
FCF	Frequência cardíaca fetal
FDA	Food and Drug Administration
FEBRASGO	Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
Fisher	Teste exato de Fisher
GIG	Grande para idade gestacional
HASC	Hipertensão arterial sistêmica crônica
IB	Índice de Bishop
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
IG	Idade gestacional
n	Número de casos
NNT	Número necessário de tratamentos
NS	Não significativo
p	Valor de significância estatística
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PIG	Pequeno para a idade gestacional
RN	Recém-nascido
RR	Razão de risco
t	Test t de Student
TAD	Tensão arterial diastólica
TP	Trabalho de parto
UI	Unidades internacionais
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UPE	Universidade Estadual de Pernambuco

Lista de Tabelas e Ilustrações

	Pág.
Tabela 1. Distribuição das gestantes por grupos etários, segundo método de indução..	65
Tabela 2. Distribuição das gestantes por escolaridade, segundo método de indução....	66
Tabela 3. Distribuição das gestantes por cor e estado marital, segundo o método de indução.....	67
Tabela 4. Distribuição das gestantes com antecedentes de aborto, segundo o método de indução.....	67
Tabela 5. Distribuição das gestantes por paridade, segundo o método de indução.	68
Tabela 6. Distribuição das gestantes por idade gestacional, segundo método de indução.	69
Tabela 7. Distribuição das gestantes por faixas de peso, segundo método de indução.	70
Tabela 8. Distribuição das gestantes por faixas de estatura, segundo método de indução.....	70
Tabela 9. Distribuição das gestantes por peso do recém-nascido, segundo método de indução.....	71
Tabela 10. Distribuição das gestantes por características de controle, segundo método de indução.....	72
Tabela 11. Distribuição das gestantes por indicação da indução, segundo método de indução.....	73
Tabela 12. Algumas condições relativas ao manejo do trabalho de parto, segundo método de indução.....	74
Tabela 13. Período de latência, duração do trabalho de parto e da duração total para o sucesso da indução, segundo método de indução.....	75

Tabela 14.	Distribuição das gestantes por número de doses de misoprostol utilizados....	76
Tabela 15.	Distribuição das gestantes por tipo de parto, segundo método de indução.....	76
Tabela 16.	Distribuição das gestantes por tipo de parto estratificado por paridade, segundo método de indução.....	77
Tabela 17.	Ocorrência de parto vaginal em função da duração total para o sucesso da indução, segundo método de indução.....	78
Tabela 18.	Distribuição das gestantes por indicação da cesárea, segundo o método de indução.....	80
Tabela 19.	Distribuição das gestantes por alterações na contratilidade uterina, segundo o método de indução.....	80
Tabela 20.	Distribuição das gestantes por efeitos colaterais, segundo o método de indução.....	81
Tabela 21.	Distribuição das gestantes por tipo de anestesia, segundo o método de indução.....	81
Tabela 22.	Distribuição das gestantes por presença de mecônio e alterações da frequência cardíaca fetal, segundo o método de indução.....	82
Tabela 23.	Distribuição das gestantes por intercorrências durante o período expulsivo ou após o parto, segundo método de indução.....	83
Tabela 24.	Principais resultados neonatais, segundo método de indução.....	84
Tabela 25.	Risco relativo estimado pela RR e número necessário de tratamento para uma unidade de benefício (NNTB) ou uma unidade de dano (NNYH) e IC 95% de alguns resultados, segundo o método de indução.....	84
Figura 1.	Apresentação comercial do comprimido vaginal de misoprostol.....	56
Figura 2.	Sonda Foley como método de indução de parto.....	58
Figura 3.	Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto vaginal em função do tempo a partir do início da indução, segundo método utilizado.....	79
Figura 4.	Risco relativo estimado pela RR e IC 95% de alguns resultados, segundo o método de indução.....	85
Figura 5.	Número necessário de tratamento para uma unidade de benefício (NNTB) ou uma unidade de dano (NNYH) e IC 95% de alguns resultados, segundo o método de indução.....	85

Resumo

O objetivo deste estudo foi comparar efetividade e segurança do comprimido vaginal de 25µg do misoprostol (Prostokos®) versus sonda Foley seguida de ocitocina na indução do parto com idade gestacional ≥ 37 semanas e colo uterino desfavorável. Foi um ensaio clínico controlado e aleatorizado, não cego, realizado na Maternidade Monteiro de Morais (CISAM-UPE), no Recife, no período de setembro de 2000 a dezembro de 2001. Foram sujeitos do estudo, 240 gestantes a termo, com feto único vivo em apresentação cefálica, membranas íntegras, com Índice de Bishop ≤ 5 e fora de trabalho de parto, que apresentavam indicação médica para interrupção da gravidez. As gestantes aleatoriamente receberam 25µg de misoprostol (Prostokos®) via vaginal a cada seis horas, na dose máxima de quatro comprimidos (119 mulheres) ou, no outro grupo, uma sonda Foley nº 14 foi introduzida através do colo uterino com balão insuflado acima do orifício interno (121 mulheres). A sonda foi mantida tracionada e só iniciada ocitocina após sua expulsão. Para verificar diferenças entre os grupos foram utilizados médias, desvio padrão e teste t de Student para as variáveis numéricas contínuas, teste

do χ^2 para as variáveis categóricas e χ^2_{trend} para as categóricas ordenadas. Para a avaliação do tempo de indução do parto vaginal foi utilizada a análise de sobrevivência, através de tabelas de vida com significação estatística da diferença entre os grupos avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnoff e Wilcoxon. O valor de significação estatística adotado foi de 5%. Não houve diferença significativa em relação ao índice de cesáreas, às alterações da contratilidade uterina, à hipóxia e à morbidade neonatal. Entretanto, o índice de falhas e o tempo de indução foram significativamente menores no grupo do misoprostol. O misoprostol 25ug (Prostokos®) de seis em seis horas foi mais efetivo que a sonda Foley e ocitocina e ambos foram seguros nesta população estudada.

Summary

The purpose of the current study was to compare effectiveness and safety of intravaginal misoprostol 25µg (Prostokos®) versus Foley catheter followed by oxytocin for labor induction with gestational age ≥ 37 weeks and unripe cervixes. It was a randomized controlled trial, performed at Maternidade Monteiro de Morais (CISAM-UPE), in Recife-PE, Brazil, from September 2000 to December 2001. Two hundred and forty term pregnant women, with a singleton live fetus in cephalic presentation, intact membranes, with Bishop score ≤ 5 , not in labor and with medical indication for interruption of pregnancy were included in this study. The women randomly received 25µg of vaginal misoprostol (Protokos®) every 6 hours, not exceeding four doses (119 women), or had a number 14 Foley catheter inserted through the cervical canal with the balloon inflated above the internal os (121 women). Then the catheter was placed under traction and when it was extruded from cervix, an intravenous oxytocin infusion was started. In order to evaluate the differences between the groups, means, standard deviations, Student t, χ^2 and χ^2_{trend} tests were used. To evaluate time from induction to

vaginal delivery, survival analysis was used through lifetables and the statistical significance was evaluated by Kolmogorov-Smirnoff e Wilcoxon tests. The statistical significance considered was 5%. There were no significant differences between the groups regarding cesarean section, uterine contraction abnormalities, hypoxia and neonatal morbidity. However, the rate of failure induction and time of induction were significantly lower in the misoprostol group. Misoprostol 25µg (Prostokos®) every 6 hour was more effective for labor induction in pregnant women with unripe cervixes than Foley catheter followed by oxytocin and both were safe in this population.

1. Introdução

A indução do parto, quando o colo uterino não é favorável, continua sendo um dos grandes desafios da Obstetrícia moderna. De acordo com a literatura médica, o melhor agente para o amadurecimento do colo uterino e indução do parto ainda não está estabelecido. No entanto, nos últimos dez anos, a indução do parto tem se tornado um dos mais freqüentes procedimentos realizados nas maternidades dos EUA. Em muitos serviços norte americanos, a indução do parto ultrapassa a freqüência de cesárea. Calcula-se que mais de 15% dos partos nos EUA sejam induzidos (ACOG, 1995). Existem inúmeras situações onde a indução do parto está indicada, entre as quais se incluem mais freqüentemente as síndromes hipertensivas, diabetes, colagenoses, restrição do crescimento intra-uterino, pós-datismo, comprometimento da vitalidade fetal, isoimunização materno-fetal, morte intra-útero, rotura prematura de membranas e corioamnionite (BRASIL, 2001).

GARRET (1960) foi o primeiro a mostrar uma relação entre o apagamento do colo uterino e o sucesso da indução do parto. No entanto, BISHOP (1964) foi

quem descreveu pela primeira vez uma associação positiva entre cérvix favorável e parto normal, através da avaliação de cinco parâmetros, quatro deles relativos ao colo uterino e observados durante o toque vaginal: dilatação, apagamento, consistência e posição do colo uterino, além da altura da apresentação fetal. Para consistência e posição do colo, atribuiu notas de zero a dois, e de zero a três para as demais variáveis. Proporcionalmente com a evolução da maturação do colo uterino, o escore pode variar de zero a treze, e naqueles casos com índice maior que oito, o sucesso na indução do parto ocorreria em 100% das vezes, apenas com o uso da ocitocina.

Desde que foi publicado o primeiro artigo sobre o uso contínuo e intravenoso da ocitocina em 1948 (THEOBALD et al., 1948), múltiplos esquemas para indução do parto foram apresentados por vários autores (FOSTER, JACOBSON, VALENZUELA, 1988; MERCER, PILGRIM, SIBAI, 1991; MULLER, STUBBS, LAURENT, 1992). Estes variam em relação à dose inicial, intervalo entre o aumento da dose e a quantidade da dose que é acrescida após cada intervalo (HERTOG, GROOT, DONGEN, 2001). Estudo “in vivo” mostrou que a concentração plasmática de ocitocina alcança a estabilização após 30 a 40 minutos (SEITCHIK et al., 1984). O ACOG, 1991 (American College of Obstetricians and Gynecologists) orienta que a ocitocina deve ser iniciada com a dose de 1 a 2mU/min e gradualmente acrescentada de 1 a 2mU/min, a cada 30 minutos, até desencadeamento do trabalho de parto. Outro esquema, utilizado por alguns autores, refere dose inicial de ocitocina de 1 a 2mU/min, duplicando a cada 30

ou 40 minutos, até o máximo de 16mU/min (por exemplo, 1, 2, 4, 8 e 16mU/min) (BLANCO & FINLEY, 1987).

Infelizmente, nem todas as vezes que há indicação para indução do parto, o colo uterino está favorável. A responsividade do útero à ocitocina é proporcional à atividade espontânea ou preexistente, sensibilidade individual, ao estado do colo uterino, paridade e idade gestacional (STAIN et al., 1992). Quando o colo uterino é imaturo, a indução do parto, apenas com a utilização da ocitocina, está associada a um percentual elevado de partos prolongados, de doses elevadas com o risco de intoxicação hídrica, de falhas e, conseqüentemente, aumento da incidência de cesáreas (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; CAMPOS-PERES et al., 1994; ESCUDERO & CONTERAS, 1997; CECATTI & PARPINELLI, 2001; AQUINO & CECATTI, 2002). Alguns autores chegam a desaconselhar o uso isolado da ocitocina para induzir o parto quando o colo encontra-se imaturo (JAGANI et al., 1982; DEN HERTOOG, De GROOT, VAN DONGEN, 2001).

Nesses casos, faz-se necessária a utilização de métodos que amadureçam o colo uterino. Para cumprir com este objetivo, muitos métodos surgiram com o intuito de promover o amadurecimento do colo, incluindo laminárias, descolamento das membranas, prostaglandinas, gel de estrógeno, ácido hialurônico e relaxina (WILSON, 1978; KAZZI, BOTTOMS, ROSEN, 1982; MACER, BUCHAMAN, YONEKURA, 1984; MACLENNAN et al., 1986; BLUMENTHAL & RAMANAUSKAS, 1990; GUPTA, VERMA, SOOD, 1994; SURITA, 1996; SURITA, 2002). Na verdade, ainda não existe um método que possa ser considerado ideal para o preparo do colo e que cumpra com todas as seguintes propriedades teoricamente

desejáveis: ausência de efeitos adversos, efeito em curto período (até 12h), não invasivo, não indutor de contratilidade uterina e de fácil aplicação (CECATTI & PARPINELLI, 2001). Mesmo usando estes métodos que promovem o amadurecimento cervical, os riscos de trabalho de parto prolongado e de cesárea para mulheres submetidas à indução do parto é maior do que naquelas com parto espontâneo (MACER, MACER, CHAN, 1991; YEAST, JONES, POSKIN, 1999).

Uma outra opção para promover o amadurecimento cervical é o uso da sonda Foley. Em 1967, EMBREY & MOLLISON obtiveram sucesso em 94% das induções utilizando a sonda Foley. Há evidências de que a sonda Foley age não somente através da ação mecânica, mas também liberando prostaglandinas (SCISCIONE et al., 1999). A liberação de prostaglandinas seria consequência da separação do cório da decídua (MITCHELL, FLINT, BIBBY, 1977; KIERCE, THIERY, PAREWIJKC, 1983). Recentemente, melhores resultados foram encontrados na indução do parto com colo desfavorável e feto vivo, quando utilizada a sonda Foley em comparação ao uso de gel de prostaglandina E₂ (SCISCIONE et al., 1999). Outro estudo não encontrou diferenças em relação à eficácia para indução do parto quando comparada à sonda Foley versus gel de prostaglandina E₂ intracervical (ONGE & CONNORS, 1995).

Com o objetivo de obter melhores resultados, alguns estudos aproveitaram a introdução da sonda Foley através do canal cervical, após enchimento do balão, para injetar no espaço extra-amniótico soro fisiológico ou dexametasona (BARKAI et al., 1997; HEMLIN & MÖLLER, 1998). Em todos os casos, a ocitocina foi iniciada concomitantemente à inserção da sonda e, após seis ou 12

horas, a mesma foi retirada, quando não foi expulsa espontaneamente. Esta técnica parece ser mais eficaz do que a prostaglandina E₂ (ROUBEN & ARIAS, 1993; HEMLIN & MÖLLER, 1998).

Os resultados encontrados foram similares em relação à efetividade e à segurança, quando a sonda Foley associada à infusão de soro fisiológico no espaço extra-amniótico (30 ou 40ml/h) e o uso da ocitocina intravenosa foram comparados com o uso do misoprostol de 50µg via vaginal de quatro em quatro horas para indução do parto, (VENGALIL et al., 1998; BUCCELLATO, STIKA, FREDERIKSEN, 2000).

Há apenas dois estudos, publicados no mesmo ano, que compararam o misoprostol via vaginal versus sonda Foley e ocitocina. O primeiro ensaio clínico comparou três grupos. Um grupo recebeu misoprotol 25µg via vaginal de três em três horas, até 12 horas. O segundo grupo foi da sonda Foley. O terceiro grupo recebeu 0,5mg de gel de PGE₂ intracervical e em seguida, foi introduzida a sonda Foley. Neste último grupo as gestantes receberam doses subseqüentes de 3mg de gel PGE₂ vaginal a cada três horas, no máximo 12 horas. A sonda Foley, em ambos os grupos, foi deixada no canal cervical por no máximo 12 horas. Os resultados mostraram que o uso do misoprostol isolado e as duas técnicas com sonda Foley foram similares em relação à segurança e à efetividade, o que parece tornar desnecessária a associação da prostaglandina E₂ ao uso da sonda Foley (GREYBUSH et al., 2001).

O segundo ensaio, comparou a sonda Foley com ocitocina e o misoprostol via vaginal na dosagem de 50µg de quatro em quatro horas, encontrando maior frequência de mecônio e anormalidades da contratilidade uterina no grupo do misoprostol, no entanto, sem comprometer os resultados maternos e neonatais (SCISCIONE et al., 2001a).

O uso da sonda Foley concomitante com ocitocina foi tão efetivo quanto o misoprostol via oral para indução do parto em multíparas. No entanto, a sonda Foley com ocitocina foi mais efetiva que o misoprostol na indução do parto em primíparas, ao mesmo tempo, não houve diferença entre os dois grupos em relação às incidências de mecônio, corioamnionite, índice de Apgar ou número de cesáreas (ABRAMOVICI et al., 1999).

Não há uma padronização em relação à utilização da sonda Foley e ocitocina na indução do parto. O número da sonda Foley utilizada foi 14 (SCISCIONE et al., 1999), 16 (ABRAMOVICI et al., 1999; SCISCIONE et al., 2001a; 2001b), 18 (ONGE & CONNORS, 1995), 24 (GREYBUSH et al., 2001) ou ainda 26 (EMBREY & MOLLISON, 1967). A quase totalidade dos estudos utilizou balão de 30ml (ROUBEN & ARIAS, 1993; ONGE & CONNORS, 1995; HEMLIN & MÖLLER, 1998; VENGALIL et al., 1998; ABRAMOVICI et al., 1999; SCISCIONE et al., 1999; SCISCIONE et al., 2001a; 2001b), mas há relato também de 50ml (EMBREY & MOLLISON, 1967; GREYBUSH et al., 2001) e até uma sonda com dois balões de 100ml cada, um inflado no orifício cervical externo e outro no orifício cervical interno (ATAD et al., 1996; 1997). A introdução da sonda Foley foi precedida da limpeza do colo uterino com solução anti-séptica no momento

de sua introdução (ONGE & CONNORS, 1995; ABRAMOVICI et al., 1999) ou não (ATAD et al., 1996; SCISCIONE et al., 1999; BUCCELLATO et al., 2000; GREYBUSH et al., 2001; SCISCIONE et al., 2001a; 2001b). Alguns autores defendem o início da ocitocina concomitante à inserção da sonda (VENGALIL et al., 1998; ABRAMOVICI et al., 1999; BUCCELLATO et al., 2000), enquanto outros, só após sua expulsão (ROUBEN & ARIAS, 1993; ONGE & CONNORS, 1995; HEMLIN & MÖLLER, 1996; SCISCIONE et al., 1999). A permanência máxima da sonda foi de seis horas (BUCCELLATO et al., 2000), 12h (ATAD et al., 1996; PERRY et al., 1998; VENGALIL et al., 1998; ABRAMOVICI et al., 1999; GREYBUSH et al., 2001) ou até sem limitação de tempo (ONGE & CONNORS, 1995; SCISCIONE et al., 1999; SCISCIONE et al., 2001a).

Com o objetivo de diminuir a permanência hospitalar, alguns serviços preparam o colo uterino para indução do parto com sonda Foley, sem internamento das gestantes (RAYBURN et al., 1988; UPADHYAYA et al., 1999). Aproximadamente 50% de todas as gestantes que apresentam indicação para indução do parto, podem ser submetidas à indução sem, necessariamente, estarem internadas (FARNER et al., 1996). Um recente ensaio clínico mostrou que a sonda Foley para indução do amadurecimento cervical é um método seguro e efetivo, tanto para gestantes internadas, como para gestantes não internadas (SCISCIONE et al., 2001b).

Por sua vez, as prostaglandinas exercem papel importante no processo de maturação natural do colo uterino. O âmnio é a principal fonte de prostaglandina (PG) E₂. Sugere-se que a PGE₂ aumente a permeabilidade vascular no colo

uterino, favorecendo a passagem de neutrófilos para o estroma tecidual. A interleucina-8, também produzida no tecido cervical, atrairia e ativaria os neutrófilos que são importante fonte de collagenase. A infiltração do tecido cervical por neutrófilos e a dissociação do colágeno cervical pela liberação de collagenase pelos neutrófilos facilitariam o amolecimento do colo (ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES LIMITED, 1985).

A primeira prostaglandina utilizada para indução do parto foi a $F_{2\alpha}$, em 1968 (KARIM, 1968; KARIM et al., 1968). No entanto, seu uso foi abandonado devido aos efeitos colaterais, principalmente náuseas, vômitos e diarreia. A partir da década de 70, vários estudos passaram a utilizar a PGE_2 , com a mesma finalidade, por vias de administração e dosagens diversas, mostrando sua efetividade sobre a indução da atividade uterina (THEIRY, 1983)

Em 1992, o dinoprostone (prostaglandina E_2) foi aprovado pela “Food and Drug Administration” (FDA) dos Estados Unidos com o objetivo de atingir o amadurecimento cervical (WING, HAM, PAUL, 1999). Além do custo elevado (75 dólares/dose de 0,5mg) e de apresentar um tempo de meia-vida curto, necessita ser estocada em temperatura de 2 a 8°C e ser utilizada em forma de gel na endocérvice a intervalos regulares (RAYBURN et al., 1992; FLETCHER et al., 1993; WING et al., 1995a; WING, ORTIZ-OMPHORY, PAUL, 1997).

Para reduzir os inconvenientes das aplicações repetidas da prostaglandina E_2 na endocérvice, foi desenvolvido um pessário de silicone para uso intravaginal contendo 10mg de dinoprostone, que libera 0,3mg/hora do medicamento até 12

horas, inserido no fundo de saco vaginal posterior (RAYBURN et al., 1992; SMITH, RAYBURN, MILLER, 1994). Esta apresentação permite a sua remoção quando desejado ou nos casos de hiperestimulação uterina (WITTER, ROCCO, JOHNSON, 1992; WING et al., 1997). No entanto, há limitações referentes ao elevado custo e à termolabilidade, o que dificulta a estocagem, além da necessidade eventual do uso de ocitocina após o amadurecimento do colo uterino (KEIRSE, 1993, WING et al., 1995a; BUSER, MORA, ARIAS, 1997).

A partir de 1987, foi introduzido no país um composto sintético derivado da prostaglandina E1, aprovado pelo Ministério da Saúde para tratamento da úlcera péptica. Trata-se do misoprostol, comercializado no Brasil e em outros países com o nome de Cytotec®, em comprimidos de 100µg nos EUA e 200µg no Brasil. As literaturas mundial e brasileira têm demonstrado que esta prostaglandina é muito eficiente na maturação do colo e indução de parto (MARIANI-NETO et al., 1987; MARIANI-NETO et al., 1987; BUGALHO et al., 1994a;1994b; BUGALHO, BIQUE, FAÚNDES, 1995; HOFMEYR, GULMEZOGLU & ALFIREVIC, 1999).

Inicialmente, o misoprostol foi utilizado em Obstetrícia para amadurecimento cervical e indução de parto em gestações com feto morto ou inviável, com ótimos resultados (MARIANI NETO et al., 1987; BUGALHO et al., 1993a; 1993b; 1994a; 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, com óbito fetal e colo uterino desfavorável, foi realizado em São Paulo (MARIANI NETO et al., 1987). A dose foi de 400µg de misoprostol a cada quatro horas, por via oral, até que o parto ocorresse. A

expulsão do concepto ocorreu em todos os casos (tempo médio de indução de nove horas), com efeitos colaterais maternos poucos freqüentes.

O primeiro estudo publicado sobre misoprostol como agente maturador e indutor do trabalho de parto em gestante com feto vivo foi de MARGULIES et al., em 1991, na Argentina. No ano seguinte, este mesmo grupo, usando misoprostol na dose de 50µg a cada duas horas, no máximo de 600µg, obteve 73% de parto vaginal, com apenas 3,6% de síndrome de hiperestimulação (MARGULIES, CAMPOS-PEREZ, VOTO, 1992).

Rapidamente, o misoprostol tornou-se um dos principais medicamentos utilizados para promover o amadurecimento do colo uterino e a indução do parto nos Estados Unidos e em outras partes do mundo, embora ainda não seja aprovado para este fim na maioria dos países (GOLDBERG, GREENBERG, DARNEY, 2001).

O misoprostol apresenta importantes vantagens para o uso na clínica obstétrica. Seu custo é aproximadamente 100 vezes menor que qualquer outra prostaglandina, tem um tempo de meia vida alargado, é de fácil administração e não requer refrigeração para sua estocagem (CHUCK & HUFFAKER, 1995). Em média gasta-se, por mulher, US\$ 1,20 americano com o misoprostol, 20 vezes mais com ocitocina e 200 vezes mais com o dinoprostone (SANCHEZ RAMOS et al., 1993).

Estudos comparativos mostraram que o misoprostol é tão eficiente ou mais que as outras prostaglandinas e mais eficaz que a ocitocina na indução do parto com colo imaturo (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; WING et al., 1995a;

KADANALI et al., 1996; WING et al., 1997, WINDRIM et al., 1997; DANIELIAN et al., 1999; NUNES, RODRIGUES, MEIRINHO, 1999; AQUINO & CECATTI, 2002).

Recentemente, vários estudos (FLETCHER et al., 1993; SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; WING et al., 1995; BUSER et al., 1997; FARAH et al., 1997; SANCHEZ-RAMOS et al., 1998), incluindo uma metanálise (HOFMEYR, GÜLMEZOGLU, ALFIREVIC, 1999), mostraram que o misoprostol é seguro e eficaz para amadurecer o colo uterino e induzir o parto quando o colo é desfavorável, mesmo havendo uma maior incidência de alterações cardiotocográficas associadas à taquissistolia e à hipersistolia. Estas alterações na frequência cardíaca fetal decorrente deste aumento da atividade uterina não comprometem significativamente a vitalidade fetal e os resultados perinatais.

Uma metanálise de ensaios clínicos aleatorizados mostrou que o misoprostol aumenta a incidência de parto vaginal (70,3% comparado com 50,9% dos controles) e diminui o risco relativo de falhas da indução pela metade (0,48) nas primeiras 24 horas após início da indução. Esta mesma metanálise encontrou um aumento na incidência de taquissistolia com o uso de misoprostol. Entretanto, não houve aumento significativo na proporção de gestantes que apresentaram anormalidades na frequência cardíaca fetal como consequência do aumento da atividade uterina (SANCHEZ-RAMOS et al., 1997). Duas recentes revisões sistemáticas mostraram que o misoprostol é mais eficaz que placebo ou outros tipos de prostaglandinas (HOFMEYR & GULMEZOGLU, 2000; HOFMEYR et al., 1999).

As doses utilizadas inicialmente para indução do parto foram empíricas e variavam de 50µg em intervalos de duas a seis horas, até 200µg em dose única por via oral ou vaginal (MARGULIES, CAMPOS-PEREZ, VOTO, 1992; FLETCHER et al., 1993; BUGALHO et al., 1994a; 1994b; CHUCK & HUFFAKER, 1995; VARAKLIS, GUMINA, STUBBLEFIELD, 1995).

Pesquisadores continuam tentando estabelecer a dose e a via de administração ideais do misoprostol para indução do parto (BLANCHARD et al., 2002). A dose de 25µg via vaginal é freqüentemente recomendada como a escolha mais prudente para indução do parto, porque está associada a uma menor incidência de hiperestimulação uterina (WING & PAUL, 1996; SANCHEZ-RAMOS et al., 1997; ACOG, 2000; HOFMEYR & GULMEZOGLU, 2000;) e de acidose neonatal (FARAH et al., 1997).

É verdade que doses de 50µg por via vaginal não aumentam as complicações maternas e fetais (BUGALHO et al., 1995; BENNETT et al., 1998; ARAÚJO et al., 1999; DANIELIAN et al., 1999; SAHIN et al., 2001; KWON, DAVIES, MACKENZIE, 2001; SCISCIONE et al., 2001a; SHETTY, DANIELIAN, TEMPLETON, 2001). Doses de até 100µg têm sido usadas e relatadas na literatura (FLETCHER et al., 1993; TOPPOZADA et al., 1997; NUNES et al., 1999). Entretanto, a possibilidade de taquissistolia e hipertonia uterina são claramente maiores com doses mais elevadas, enquanto são mínimas com a dosagem de 25µg (HOFMEYR et al., 1999; WING et al., 1999; STITELY et al., 2000; WING et al., 2000; HAS et al., 2002).

Uma revisão sistemática dos trabalhos publicados comparou a efetividade e segurança de 25µg versus 50µg de misoprostol intravaginal. Concluiu que a dose de 50µg é mais efetiva, embora taquissistolia e síndrome de hiperestimulação ocorram com mais frequência entre as mulheres que recebem a dose de 50µg, sem haver diferenças nos resultados perinatais (SANCHEZ-RAMOS, KAUNITZ, DELKE, 2002).

Alguns autores, baseados na fisiologia do amadurecimento cervical, defendem a indução do parto em gestantes não internadas, dando tempo para que a técnica adotada mimetize a natureza, considerando que é um processo lento e necessita de alguns dias ou até semanas. Outros benefícios potenciais incluem o aumento da satisfação da gestante e a diminuição do custo (ELLIOT, CLEWELL, RADIN, 1992; STITELY et al., 2000). Desde a década passada, já havia estudos que mostravam as vantagens do uso da prostaglandina E₂ para indução do parto em gestantes não internadas (McKENNA, COSTA, SAMUELS, 1994; LIEN et al., 1998; MAGANN et al., 1998). No entanto, o primeiro ensaio clínico duplo cego com misoprostol 25µg versus placebo para indução de parto, em mulheres não internadas, foi publicado recentemente. Todas as mulheres encontravam-se com idade gestacional entre 41 semanas e 41 semanas e seis dias. Vinte e quatro horas após a administração de uma dose de misoprostol com 25µg ou placebo, as gestantes retornaram ao hospital, sendo reavaliadas. Naqueles casos sem resposta, novo comprimido de misoprostol 25µg ou placebo foi introduzido. Os resultados não mostram efeitos adversos e aproximadamente 90% das gestantes que usaram o misoprostol entraram em trabalho de parto nas

primeiras 48 horas, enquanto apenas 16,7% das gestantes do grupo placebo entraram em trabalho de parto (STITELY et al., 2000).

Ambas as vias, oral e vaginal, são efetivas e não há consenso na literatura sobre qual deve ser a escolhida (TOPPOZADA et al., 1997; WINDRIM et al., 1997; ADAIR et al., 1998; BENNET et al., 1998; WING et al., 1999; WING, PARK, PAUL, 2000). Há, entretanto um inconveniente referente ao uso do comprimido de misoprostol por via vaginal: as mulheres preferem fazer uso do misoprostol por via oral, alegando menos desconforto e mais privacidade (HO et al., 1997).

Dois ensaios, usando a mesma dose (50µg) e o mesmo intervalo (quatro em quatro horas), compararam o misoprostol via oral versus via vaginal. Os resultados mostraram que, pela via vaginal, o intervalo de tempo entre o início da indução até o parto vaginal foi menor. Embora as freqüências de taquissístolia e síndrome de hiperestimulação tenham sido maiores no grupo que usou misoprostol pela via vaginal, as condições de bem-estar dos recém-nascidos foram similares (BENNETT et al., 1998; SHETTY et al., 2001).

Outro estudo comparou o uso de 50µg de misoprostol via vaginal versus oral, no entanto com intervalo de uso de seis em seis horas. A duração da indução e número de doses foram menores no grupo por via vaginal, sem apresentar diferenças em relação à hiperestimulação uterina ou asfixia neonatal (KWON et al., 2001).

Nenhum estudo sobre a farmacocinética de pequenas doses de misoprostol foi encontrado na literatura pesquisada. No entanto, há três estudos sobre a

farmocinética do misoprostol com doses elevadas (200 e 400µg) (ZIEMAN et al.,1997; GEMZELL-DANIELSSON et al., 1999; TANG et al., 2002).

Um dos estudos comparou a farmacocinética do misoprostol nas doses de 200 e 400µg, administradas pelas vias vaginal e oral. A biodisponibilidade do misoprostol, pela via vaginal, é três vezes maior do que pela via oral. Pela via oral, a concentração plasmática de misoprostol eleva-se rapidamente, alcançando o pico entre 12,5 e 60 minutos após a administração, descendo para um nível baixo após 120 minutos. Já pela via vaginal, a concentração plasmática de misoprostol eleva-se gradualmente, alcançando o pico máximo entre 60 e 120 minutos, e declina lentamente, atingindo 61% do pico aos 240 minutos após a administração (ZIEMAN et al.,1997).

O segundo estudo encontrou resultados semelhantes. Os níveis plasmáticos de misoprostol atingiram o pico em 30 minutos pela via oral e em uma a duas horas pela via vaginal. Também foi comparada a contratilidade uterina resultante do misoprostol via oral versus via vaginal. No grupo de administração oral, os resultados mostraram que o tônus uterino inicia sua elevação com $7,8 \pm 3,0$ minutos e alcança o máximo com $25,5 \pm 5,0$ minutos. Já por via vaginal, os tempos correspondentes foram $20,9 \pm 5,3$ minutos e $46,3 \pm 20,7$ minutos. Após a administração vaginal, todas as gestantes desenvolveram contrações uterinas, que aumentaram de intensidade progressivamente durante todo o período de observação, ou seja, durante quatro horas. Comparativamente, no mesmo período,

pela via oral, apenas 40% das mulheres apresentaram contratilidade uterina (GEMZELL-DANIELSSON et al., 1999).

O terceiro e mais recente estudo sobre a farmacocinética observou que, pela via oral, o pico de concentração alcançado pelo misoprostol é maior e que o tempo para atingir este pico é menor do que quando comparado pela via vaginal (287,6 versus 125,2pg/ml; 27,5 versus 72 minutos). No entanto, a via vaginal permite que o misoprostol permaneça com níveis séricos elevados por mais tempo (TANG et al., 2002).

A maior biodisponibilidade do misoprostol pela via vaginal pode ser a explicação do porque esta via é mais eficaz que a oral. Por isto, os resultados com doses maiores de misoprostol por via oral são similares aos resultados com doses menores por via vaginal (EL-RAFAEY et al., 1995).

Confirmando clinicamente os achados sobre a biodisponibilidade do misoprostol, um estudo com doses diferentes de misoprostol, 25µg pela via vaginal versus 100µg por via oral, de quatro em quatro horas, por no máximo 24 horas, não observou diferenças em relação à efetividade da indução e os resultados perinatais (WING et al., 2000).

Em um dos grupos do estudo sobre farmacocinética já referido, o misoprostol foi umedecido com três gotas de água antes do uso por via vaginal. Os resultados mostraram que este procedimento aumentou a biodisponibilidade do misoprostol medida até seis horas após a sua administração (TANG et al., 2002). O objetivo de umedecer o comprimido foi facilitar sua absorção, baseado

em relatos do encontro de parte do comprimido não dissolvido algumas horas após sua administração (SINGH et al., 1999).

Recentemente, foi publicado o primeiro ensaio clínico que comparou a via oral versus via sublingual, na dose de 50 μ g de misoprostol de quatro em quatro horas. Os resultados mostraram maior percentual de partos nas primeiras 24 horas e menor intervalo de tempo entre o início da indução e o parto nas gestantes que fizeram uso de misoprostol sublingual, sem apresentar diferenças na via de parto, na contratilidade uterina e nos resultados perinatais (SHETTY, DANIELIAN, TEMPLETON, 2002). Outro estudo observou que até a sexta hora, a via sublingual apresenta uma maior biodisponibilidade e um pico mais elevado do que a via vaginal. No entanto, na sexta hora, o nível plasmático de misoprostol por via vaginal é mais elevado, levantando a hipótese de que a biodisponibilidade da via vaginal seria maior ou igual à via sublingual, se a observação continuasse por mais tempo, e como consequência, poderia haver somação de efeito do misoprostol por via vaginal, caso o intervalo entre as tomadas seja menor que seis horas (TANG et al., 2002).

Em recente publicação, o “American College of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG) sugeriu que o misoprostol para indução do parto deve ser administrado pela via vaginal na dose de 25 μ g de quatro em quatro horas, ou de seis em seis horas (ACOG, 2000). Esta normatização, por uma importante associação de profissionais da área, repercutiu na comunidade científica, não só nos EUA, como em todo o mundo, fornecendo um subsídio mais forte para a recomendação ao uso do misoprostol na indução do parto.

Muitos autores contra-indicam o uso do misoprostol, como de outras prostaglandinas, em mulheres com cesárea anterior ou cicatriz uterina prévia (WING & PAUL, 1996; WING et al., 1997; WINDRIM et al., 1997; ABRAMOVICI et al., 1999; SCISCIONE et al., 1999; BUCCELLATO et al., 2000). Uma revisão da literatura sobre a indução do parto, em mulheres com cesárea anterior, encontrou uma incidência de 5,6% de rotura uterina quando foi utilizado o misoprostol, contra 0,2% em mulheres que entraram em trabalho de parto espontaneamente (PLAUT, SCHWARTZ, LUBARSKY, 1999). Após esta revisão, o ACOG passou a desaconselhar a utilização do misoprostol para indução do parto em mulheres com cesárea anterior ou cicatriz uterina (ACOG, 1999).

Já utilização do misoprostol por via vaginal para indução do parto em grandes múltiparas (com cinco ou mais partos) parece ser segura (BIQUE, BUGALHO, BERGSTRÖM, 1999).

Tanto a FEBRASGO (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia), como o próprio Ministério da Saúde, vêm autorizando o uso do misoprostol nos centros obstétricos de referência, pelo reconhecimento de sua eficácia na indução do parto, desta maneira evitando muitas cesarianas por fracasso de indução (BRASIL, 2001). Entretanto, existe a limitação de que o comprimido de Cytotec® vendido o Brasil contém 200µg de misoprostol, enquanto a dose mais recomendada para indução de parto com feto vivo é de 25µg por via vaginal (ACOG, 2000; BRASIL, 2001).

É evidente a dificuldade que existe na prática para administrar 25µg de misoprostol a partir de um comprimido de 200µg. Isto significa ter que fracionar o comprimido em oito porções iguais, o que pode resultar em sub ou superdoses com relação àquela padronizada (CECATTI et al., 2001; AQUINO & CECATTI, 2002).

Na verdade, os estudos publicados na literatura sobre o misoprostol para indução do parto utilizaram um produto desenvolvido para ser administrado por via oral. Portanto, há a necessidade de que sejam realizados estudos com um produto desenvolvido especificamente para uso vaginal. De fato, foi realizado um estudo para avaliar se um novo produto, um comprimido vaginal contendo 25µg de misoprostol produzido no Brasil (Prostokos®), tem o mesmo desempenho clínico e efeitos colaterais do Cytotec® quando usado com a mesma dose por via vaginal para indução do parto. Os resultados preliminares mostraram que o Prostokos® tem a mesma efetividade e segurança que a mesma dose obtida da divisão do comprimido do Cytotec®. As proporções de partos vaginais nos dois grupos foram iguais e não houve diferença entre os grupos em relação a tempo entre o início da indução e o parto, proporção de taquissístolia, sofrimento fetal ou efeitos colaterais maternos (CECATTI et al., 2001).

O Brasil era carente de alternativas eficazes, seguras, baratas e comercialmente disponíveis de métodos de preparo cervical e de indução do trabalho de parto. Recentemente, dispõe-se no Brasil do misoprostol em apresentação de comprimido de 25µg (Prostokos® - portaria da ANVISA: 344

de 12/05/98, registro: 1.1557.0044) para uso vaginal, com indicação precisa para indução do parto e de venda exclusiva para as maternidades (BRASIL, 2001).

Vários estudos nacionais, realizados em maternidades públicas que atendem gestantes de alto risco, mostraram que uma das principais indicações para a realização do parto cirúrgico é a antecipação eletiva decorrente de complicações clínicas ou obstétricas consideradas de risco para a mãe e/ou feto (VIGGIANO et al., 1983; MIRANDA, 1988; MIRANDA, MIRANDA, CORRÊA, 1996; KAHHALE, 1998; MORAES FILHO, COSTA, CABRAL, 1998). O número de cesáreas nestes serviços poderia ser reduzido com o uso do misoprostol ou da sonda Foley e ocitocina (SCISCIONE et al., 1999; AQUINO & CECATTI, 2002).

Entretanto, estes dois métodos encontram dificuldades de aceitação por alguns centros médicos. Existe uma associação, por parte dos profissionais de saúde e das mulheres, talvez até inconsciente com o uso da sonda Foley como um método abortivo e receio do aumento de complicações infecciosas maternas e fetais. O misoprostol, por motivo de até a última década ter sido utilizado em nosso país como abortivo, também sofre com a desconfiança de alguns. Não existe, entretanto, respaldo científico para estes temores. Neste sentido é que se propôs um ensaio clínico controlado e aleatorizado para estudar, de forma comparativa, a segurança e a efetividade do misoprostol 25µg versus sonda Foley e ocitocina para amadurecimento cervical e indução do parto em gestantes com mais de 37 semanas e feto vivo, que apresentassem indicação para interrupção da gestação.

Espera-se que os resultados deste estudo estimulem os obstetras brasileiros a induzir mais e melhor, através do embasamento científico, dispondo de mais opções para a escolha do método mais adequado para indução do parto, principalmente nas gestações de alto risco com colo imaturo e indicação para interrupção da gravidez. Como consequência desta mudança de procedimento, será possível propiciar condições para que uma adequada atenção obstétrica possa constituir a intervenção básica no sentido de favorecer uma diminuição da incidência de cesáreas no nosso país.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar a efetividade e segurança do comprimido de misoprostol de 25µg (Prostokos®) intravaginal de seis em seis horas versus sonda Foley e ocitocina na indução do parto com idade gestacional ≥ 37 semanas e colo uterino desfavorável, feto vivo e indicação para indução do parto.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar o índice de falha de indução no grupo do misoprostol e da sonda Foley com ocitocina.
2. Avaliar o tempo para o início do trabalho de parto entre os dois grupos (período de latência), o tempo entre o início do trabalho de parto e a resolução do parto por via vaginal (duração do trabalho de parto) e o tempo entre o início da indução e o parto vaginal (duração total para sucesso da indução) entre os dois grupos.

3. Comparar a incidência de parto vaginal em função do tempo desde o início da indução, entre ambos os grupos.
4. Estudar comparativamente a segurança dos métodos através das complicações e efeitos colaterais maternos e perinatais.
5. Investigar as indicações de cesárea em ambos os grupos.
6. Estudar comparativamente as condições de vitalidade dos recém-nascidos nos dois grupos.

3. Sujeitos e Métodos

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 percentagem de partos vaginais em 24 horas do início da indução. Utilizaram-se como referência os dados de ABRAMOVICI et al. (1999) referentes a 197 mulheres utilizando aleatoriamente 50 μ g de misoprostol por via oral ou ocitocina endovenosa com inserção da sonda Foley no colo uterino. Utilizando os dados destes autores, de 68% de partos em 24 horas do início da indução com misoprostol e admitindo-se uma diferença mínima entre os grupos de 15%, erro alfa de 5% e um poder ($1 - \beta$) de 80%, o número total de sujeitos calculado foi de 240 (POCOCK, 1983).

3.3. Seleção dos Sujeitos

A amostra foi selecionada no Centro Obstétrico ou na Enfermaria de Gravidez de Alto Risco da Maternidade Monteiro de Morais (CISAM – UPE) em Recife – PE, e correspondeu a 240 gestantes com indicação para indução do parto por qualquer razão clínica e/ou obstétrica (gestação de alto risco), no período de setembro de 2000 a dezembro de 2001.

3.3.1. Critérios de Inclusão

- Indicação médica de indução do parto
- Gestação única
- Feto vivo
- Apresentação cefálica
- Idade gestacional igual ou superior a 37 semanas
- Ausência de contrações uterinas de trabalho de parto
- Índice de Bishop menor ou igual a 5
- Cardiotocografia anteparto com resultado normal

3.3.2. Critérios de Exclusão

- Vício pélvico
- Peso fetal estimado maior ou igual que 4000g por ultra-sonografia, ou outra evidência de desproporção céfalo-pélvica
- Malformações fetais

- Sangramento genital, como placenta prévia e descolamento prematuro da placenta, ou qualquer sangramento vaginal não explicado
- Rotura prematura das membranas
- Febre (temperatura $\geq 37,8\text{ C}^\circ$)
- Cesárea ou cirurgia uterina prévia
- Tumorações, malformações e/ou ulcerações na região vulvoperineal e canal de parto
- Oligoâmnio severo
- Tentativa de indução do parto previamente nesta gravidez.

3.4. Variáveis e Conceitos

3.4.1. Variável Independente

- Método utilizado para indução do parto, dividido em duas categorias: misoprostol intravaginal e sonda Foley seguida de ocitocina.

3.4.2. Variáveis Dependentes

- T1 = 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 uterinas dolorosas regulares).
- T2 = Intervalo desde o início do trabalho de parto até o parto vaginal (duração do trabalho de parto): tempo em minutos decorrido entre o início do trabalho de parto e a resolução do parto, por via vaginal.

- T3 = Intervalo desde o início da indução até o parto vaginal (duração total para o sucesso da indução): tempo em minutos decorrido entre o início da indução e a ocorrência do parto vaginal.
- Incidência de parto vaginal em 12, 18, 24 e 48 horas: porcentagem de partos vaginais ocorridos em até 12, 18, 24 e 48 horas do início da indução, respectivamente.
- Falha de indução: no grupo da sonda Foley e ocitocina foi considerada quando, após a expulsão da sonda, o trabalho de parto não se iniciou, mesmo com o término da administração, sem intervalo, de dois soros glicosados a 5%, com 5UI de ocitocina em cada soro, perfazendo o total de 10UI de ocitocina. Também foi considerada falha de indução, quando não houve expulsão da sonda dentro das 24 horas. No grupo do Prostokos®, foi considerada falha de indução quando, após 6 horas da última dose de misoprostol, não houve resposta uterina compatível com trabalho de parto e índice de Bishop ≤ 5 .
- Via de parto: categorizada em vaginal (normal e fórcepe) ou cesárea.
- Sinais sugestivos de hipóxia fetal: Considerados presentes quando, através do sonar Doppler, foram diagnosticadas alterações da frequência cardíaca fetal: Taquicardia (>160 bpm), Bradicardia (<120 bpm) e/ou dip tipo II. Também, na presença de eliminação de mecônio espesso (espesso ou papa de ervilha) espontaneamente, ou quando da rotura artificial das membranas.
- Alterações da contratilidade uterina: Percepção pela palpação do examinador, após o início do padrão contratural adequado:
 - Hipersistolia: contração uterina com duração de dois minutos ou mais.
 - Taquissistolia: Seis ou mais contrações uterinas dolorosas em 10 minutos.

- Síndrome da hiperestimulação: taquissístolia e/ou hipertonia associadas aos sinais sugestivos de hipóxia fetal. Quando presente a síndrome de hiperestimulação, foram tomadas medidas adequadas para reversão destes quadros e/ou suspensão da indução e indicação de parto cesárea.
- Uso de ocitocina: categorizada em sim ou não.
- Amniotomia: categorizada em sim ou não.
- Condições de nascimento dos recém-nascidos: Avaliadas através de:
 - Índice de Apgar ao 1º minuto e o 5º minuto, considerando-se boa vitalidade índices iguais ou superiores a sete.
 - Infecção perinatal: infecção diagnosticada nas primeiras 72 horas de vida do recém-nascido através de sinais clínicos gerais: anomalia térmicas, sinais gastrintestinais e modificações do aspecto geral. Além dos sinais clínicos locais: umbilicais, cutâneos, neurológicos, respiratório e hepatoplênicos.
 - Óbito neonatal precoce: óbito do recém-nascido ocorrido durante o internamento.
 - Tempo de internamento do RN: Duração em dias da permanência hospitalar do recém-nascido, desde seu nascimento até a sua alta.
- Complicações no parto: ocorrência, durante o trabalho de parto, parto e primeira hora após o parto, de eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI), rotura prematura das membranas, laceração vulvoperineal, hipotonia uterina, remoção manual da placenta ou alguma outra referida pela mulher e confirmada pela equipe.

- Complicações do puerpério: realizado o diagnóstico através do quadro clínico da ocorrência no puerpério imediato (primeiros dez dias após o parto) de endometrite, infecção e/ou hematoma da ferida operatória, infecção e/ou hematoma da episiotomia, cefaléia pós-raquianestesia, ou alguma outra referida pela mulher e confirmada pela equipe médica.
- Efeitos colaterais maternos: Náuseas, vômitos, diarreia, febre, calafrios, hipotensão e hipertensão.
- Tipo de anestesia: anestesia realizada durante o parto: local, bloqueio pudendo, raquidiana, peridural simples, peridural contínua e geral.

3.4.3. Variáveis de Controle

- Indicação da indução: razão clínica ou obstétrica para a 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.
- Antecedente de aborto: número total de abortamentos referidos, provocados ou espontâneos.
- 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: categorizada em sem companheiro e com companheiro.
- Cor: categorizada pelo pesquisador em branca, parda e negra.
- Peso da gestante: Descalça e usando bata ou avental, aferido o peso em quilogramas através de balança com peso calibrada antes de iniciar a indução.
- Altura da gestante: Descalça, aferida em centímetros antes da indução.
- Índice de Bishop inicial: pontuação do colo uterino, segundo critérios de Bishop (BISHOP, 1964), antes do início da indução.
- Tensão arterial: aferição dos níveis tensionais confirmados, em pelo menos, duas medidas, com a gestante sentada, apoiado o antebraço numa superfície, com a palma da mão voltada para cima, à altura do coração, desnudando-lhe o braço.
- Altura do fundo uterino (AFU): medida aferida em centímetros com uma fita métrica flexível e não extensível, do púbis ao fundo do útero, determinado por palpação, com a grávida em decúbito dorsal.
- Peso do recém-nascido : Peso do concepto ao nascimento, medido em gramas.
- Capurro: índice de desenvolvimento somático do recém-nascido utilizado para avaliação da idade gestacional após o parto (CAPURRO et al., 1978).
- Relação peso e idade gestacional: categorizada em pequeno para idade gestacional (PIG), adequado para idade gestacional (AIG) e grande para idade gestacional (GIG).

3.4.4. 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).
- **Oligoâmnio severo:** Foi considerado presente, pelo exame ultrassonográfico, quando o maior bolsão de líquido amniótico foi menor ou igual a 2,0cm (MANNING, PLAT, SIPOS, 1980) ou quando pelo plano vertical, a soma do maior bolsão em cada quadrante foi menor ou igual 5cm (MOORE & CAYLE, 1990).
- **Crescimento Intra-Uterino Restrito (CIUR):** foi considerado clinicamente presente quando o exame ultra-sonográfico diagnosticou peso fetal abaixo do percentil 10 para uma determinada idade gestacional, afastando a hipótese de erro de data (BITTAR, 1993).
- **Gravidez prolongada:** idade gestacional pela DUM ≥ 42 semanas.
- **Trabalho de parto:** presença de pelo menos duas contrações uterinas de quarenta segundos de duração em dez minutos ou três contrações uterinas de trinta segundos de duração, em dez minutos.
- **Febre:** foi considerada presente quando a temperatura axilar $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$.

3.5. Procedimentos

As gestantes que preencheram os critérios de inclusão foram convidadas a participar do estudo pelo investigador ou por outros profissionais pré-treinados.

Após leitura e assinatura do termo de consentimento pelas mulheres (Anexo 1), o investigador selecionou o envelope pardo selado, que foi previamente numerado em ordem seqüencial e crescente, onde constava o esquema de indução. Esta alocação foi realizada de forma aleatória. A aleatorização foi feita previamente, utilizando uma seqüência de números randômicos, gerada por computador, que atribuiu a designação do esquema de indução que foi utilizado.

A cardiotocografia anteparto e/ou ultra-sonografia foram realizadas na Enfermaria de Alto Risco em todas as gestantes, no máximo 24 horas antes do início da indução.

Com exceção da inserção da sonda Foley, que foi realizada diretamente pelo pesquisador ou sob sua vigilância, todos os demais procedimentos para amadurecimento do colo e do trabalho de parto nos dois grupos foram realizados por profissionais médicos na Enfermaria de Alto Risco e no Centro Obstétrico da instituição.

A maioria das gestantes dos dois grupos permaneceu na Enfermaria de Alto Risco até o início do trabalho de parto ou após a expulsão da sonda Foley, quando eram encaminhadas para o Centro Obstétrico. Algumas vezes por falta de vaga na Enfermaria de Alto Risco, ou naqueles casos que houve necessidade do uso de sulfato de magnésio, as gestantes foram alojadas, desde o início da indução, no Centro Obstétrico.

Às mulheres alocadas para receber misoprostol, foi administrado 25µg de misoprostol na apresentação de comprimido (Prostokos®), inserido digitalmente no

fundo de saco vaginal posterior (Figura 1). A dose foi repetida de seis em seis horas, até o surgimento de pelo menos duas contrações uterinas de quarenta segundos de duração em dez minutos, ou três contrações uterinas de trinta segundos de duração em dez minutos (trabalho de parto). A dose máxima total de misoprostol foi de 100 μ g (ou quatro comprimidos de Prostokos®). Naqueles casos que, após seis horas da administração da quarta dose, não entraram em trabalho de parto e o índice de Bishop continuou menor ou igual a 5, a indução foi considerada falha. No entanto, se o índice de Bishop apresentava-se > 5, prosseguiu-se a indução com ocitocina no mesmo esquema utilizado para o outro grupo (ver na próxima página).



Figura 1. Apresentação comercial do comprimido vaginal de misoprostol.

No grupo da sonda Foley e ocitocina, foi utilizada sonda de número 14 com balão de 30ml. Não foi realizada limpeza da vagina ou do colo uterino com substância anti-séptica. No entanto, em alguns casos foi necessária utilização de gaze esterilizada, para retirada de conteúdo cervico-vaginal que dificultava a visualização do orifício cervical externo. Tomando todo o cuidado para evitar o contato com a vagina e a ectocérvice, a sonda Foley foi introduzida através do canal cervical com auxílio de uma pinça de Cheron. Uma vez ultrapassado o orifício cervical interno, um auxiliar preenchia o balão com 30ml de água destilada. A sonda foi então fixada, através de uma tira de esparadrapo, à face interna da coxa, no sentido longitudinal, proporcionando, desta maneira, uma moderada tração (Figura 2). A tração foi reajustada quando necessária ou através de vistoria realizada a cada seis horas. Uma vez ocorrida expulsão da sonda Foley, a ocitocina foi utilizada através do seguinte esquema: Solução com 5 UI de ocitocina diluídas em 500ml de soro glicosado a 5%. Através de bomba de infusão, iniciava com 4mU/min (24ml/h) e duplicava a dose a cada 30 minutos, até o início do trabalho de parto ou até a dose máxima de 16mU/min (96ml/h) quando a dose era mantida. Quando a resposta não foi obtida, segunda solução de soro glicosado com ocitocina foi iniciada imediatamente mantendo a mesma dose. Após o término do segundo soro glicosado com ocitocina, os casos que não desencadearam trabalho de parto foram considerados como falhas de indução. Também, quando não ocorreu expulsão da sonda após 24 horas, ela foi retirada e o caso também foi considerado como falha do método. Em todos os casos de falha nos dois grupos, a cesárea foi realizada.

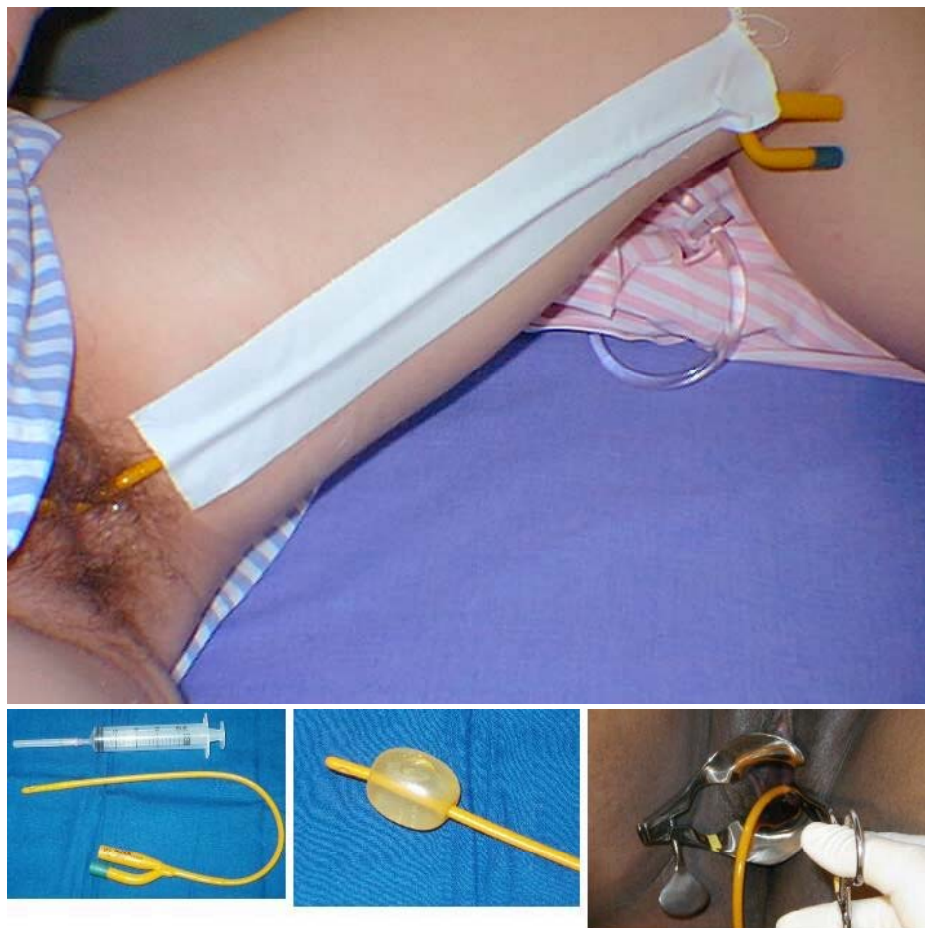


Figura 2. Sonda Foley como método de indução de parto.

A utilização ou não de ocitocina pelas mulheres que entraram em trabalho de parto durante o uso do misoprostol ou mesmo da sonda Foley, foi decidida clinicamente com a ajuda da interpretação do partograma (WHO, 1993a), que foi utilizado em todos os trabalhos de parto do presente estudo.

A amniotomia também não foi obrigatória e, quando realizada, a dilatação cervical estava maior ou igual a 5cm. Da mesma forma que a ocitocina, a

realização ou não da amniotomia foi decidida através da avaliação do partograma. A deambulação foi permitida e as mulheres foram monitoradas de uma em uma hora, avaliando-se as contrações uterinas e frequência cardíaca fetal clinicamente através do preenchimento do partograma.

Em casos de taquissistolia e/ou hipertonia, na ausência de comprometimento da vitalidade fetal, foram instituídas as seguintes condutas: decúbito lateral esquerdo, suspensão temporária do gotejamento da ocitocina e, nos casos de misoprostol, lavagem vaginal com soro fisiológico. Se houvesse a reversão do quadro em 30 minutos, a assistência ao parto era continuada, caso contrário o parto foi realizado por via alta.

Também foi suspensa a indução e realizada a cesárea em todos os casos de síndrome de hiperestimulação (taquissistolia e/ou hipertonia uterina com frequência cardíaca anormal) ou hipóxia fetal.

3.6. Instrumentos para a Coleta de Dados

Para a coleta de dados foi utilizado um formulário padronizado (Anexo 2) 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 da referida maternidade. Além da própria mulher e profissionais de saúde, envolvidos com o atendimento, as fichas e prontuários clínicos foram utilizados para obtenção das informações pertinentes.

3.7. Coleta de Dados

Os sujeitos do estudo foram selecionados na Enfermaria de Alto Risco e no Centro Obstétrico da Maternidade Monteiro de Morais (CISAM-UPE) e todas as gestantes que preencheram os critérios de inclusão foram convidadas a participar do estudo. Após aceitação e terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1), o médico abria o envelope da aleatorização de menor número seqüencial que se encontrava em uma pasta, determinando desta maneira qual o método de indução que a gestante receberia.

Em seguida, preenchia a seção 1 do formulário. Todos os dados e resultados foram anotados no formulário pelos médicos participantes do estudo e conferidos posteriormente pelo investigador principal.

3.8. Processamento e Análise dos Dados

Os formulários 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 digitados, utilizando-se o EPI INFO 6.04, fazendo-se então testes de consistência e limpeza dos dados, obtendo-se o arquivo final a ser utilizado para análise, 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, foram analisadas a distribuição de frequência das categorias das variáveis dependentes com relação à variável independente. Para se verificar a significância estatística das diferenças entre os grupos, utilizaram-se o teste do χ^2 para as variáveis categóricas, χ^2 para tendência para as categóricas ordenadas, teste t de Student para as numéricas contínuas e teste de Mann-Whitney para as variáveis discretas (POCOCK, 1983). Para a avaliação do intervalo de tempo desde o início da indução até o parto vaginal, utilizou-se a análise de sobrevivência através de tabela de vida, com significação estatística da diferença entre os grupos avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnoff (KS) e Wilcoxon (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 SAS.

Para as variáveis dependentes principais calcularam-se as Razões de Risco (RR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%) para o procedimento experimental (considerado o misoprostol) versus o procedimento padrão (sonda Foley+ ocitocina) e o número necessário de tratamentos (NNT) com IC 95%. O NNT é expresso pela fórmula $1/Tx_{exp} - Tx_{cont}$, aonde Tx_{exp} é a taxa do evento (variável dependente) no grupo experimental e Tx_{cont} é a taxa do evento no grupo controle ou padrão, correspondendo, portanto, ao inverso do risco atribuível (GUYATT, SACKETT, COOK, 1993; ALTMAN, 1998; ALTMAN, & ANDERSEN, 1999; FURUKAWA, GUYATT, GRIFFITH, 2002). Sua interpretação é a de quantos indivíduos tratados com o procedimento experimental são necessários para conseguir uma unidade de benefício (efeito desejado) ou para evitar uma unidade de prejuízo (efeito indesejado), comparativamente ao procedimento padrão.

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 deu à análise, com o objetivo de avaliar mais a efetividade que a eficácia do tratamento (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1996).

3.9. Considerações Éticas

Baseou-se no Código Brasileiro de Ética Médica (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 1996), na DECLARAÇÃO DE HELSINQUE (2001) e no Guidelines for Good Clinical Practice for Trial on Pharmaceutic Products (WHO, 1993b) para realização deste estudo.

Para se proceder com o estudo, foi obtida a aprovação do comitê local de ética em Pesquisa. Após três meses de iniciado a coleta de dados, também foi obtida a aprovação do CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, parecer: 1174/2000 do processo: 25000.026930/2000-22 (Anexo 3).

Foi lido um termo de consentimento às mulheres, explicando sobre o caráter do estudo e foram esclarecidas sobre o sigilo em relação à fonte das informações, sendo garantido o direito à não participação, sem qualquer tipo de prejuízo na sua assistência. Todos os informes estavam em um termo de consentimento livre e informado que foi assinado pelas gestantes que aceitaram fazer parte do estudo (Anexo 1).

Tanto para o uso do misoprostol como da sonda Foley e ocitocina para indução do parto em gestações com feto vivo, não há descumprimento às exigências referentes às pesquisas em mulheres grávidas (Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde), já que este protocolo incluiu esquemas de indução seguros e orientou medidas de proteção que minimizariam qualquer risco eventual.

4. Resultados

No período de setembro de 2000 a dezembro de 2001 ingressaram no estudo 240 gestantes que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão, sendo 119 alocadas aleatoriamente ao grupo do misoprostol e 121 ao grupo de sonda Foley e ocitocina. Não houve nenhum caso de descontinuação no estudo. A idade das gestantes variou entre 15 e 44 anos, com idade média de 24 anos para ambos os grupos. A maioria das mulheres em ambos os grupos tinha de 20 a 29 anos. Não houve diferenças significativas em relação à distribuição por grupos etários (Tabela 1).

TABELA 1

Distribuição das gestantes por grupos etários, segundo método de indução

Grupo etário	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
15-19	29	38
20-24	44	31
25-29	20	24
30-34	16	18
35 ou mais	10	10
Total	119	121

$\chi^2_{\text{trend}} = 0,009$

p= 0,923

A média de anos de escolaridade foi em torno de oito anos em ambos os grupos. A avaliação do nível de escolaridade não apresentou diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2) com um predomínio de mulheres que estudaram até o primeiro grau.

TABELA 2
Distribuição das gestantes por escolaridade, segundo método de indução

Escolaridade	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Nenhuma	7	9
Até a quarta série	27	25
Da quinta à oitava	54	58
Segundo grau	19	21
Superior	12	8
Total	119	121

$\chi^2_{\text{trend}} = 0,268$

p= 0,604

Metade das mulheres nos dois grupos era parda, não havendo diferença significativa entre os grupos também com relação à distribuição por cor das gestantes. O estado marital das mulheres também foi semelhante, não diferindo significativamente entre os grupos de indução (Tabela 3).

TABELA 3
Distribuição das gestantes por cor e estado marital,
segundo o método de indução

Variáveis	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Cor*		
Branca	28	31
Parda	63	62
Negra	28	28
Total	119	121
Estado marital**		
Sem companheiro	22	20
Com companheiro	97	101
Total	119	121

$\chi^2 = 0,14$ $p = 0,930$ $\chi^2 = 0,16$ $p = 0,689$

O número de mulheres com antecedente de pelo menos um aborto foi pequeno, entre 15% a 20%, e similar nos dois grupos (Tabela 4).

TABELA 4
Distribuição das gestantes com antecedente de aborto,
segundo o método de indução

Aborto	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Sem	101	98
1	13	13
2 ou mais	5	10
Total	119	121

$\chi^2_{\text{trend}} = 1,241$ $p = 0,265$

Dois terços das mulheres nos dois grupos eram nulíparas, não havendo diferença significativa entre os grupos com relação à paridade (Tabela 5).

TABELA 5
Distribuição das gestantes por paridade, segundo o método de indução

Paridade	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Nulíparas	78	80
Primíparas	15	18
Secundíparas	13	12
Tercíparas	5	6
Multíparas	8	5
Total	119	121

$\chi^2_{\text{trend}} = 0,273$ $p = 0,601$

Houve no grupo do misoprostol, duas grandes múltiparas (≥ 5), uma (paridade = 9) pariu normal e a outra (paridade = 7) que foi submetida a uma cesárea por indicação de distócia. No outro grupo, três gestantes eram grandes múltiparas, duas evoluíram para o parto vaginal (paridade=6 e 11) e outra foi submetida à cesárea por falha de indução. Todas as grandes múltiparas de ambos os grupos evoluíram sem complicações.

Na época do parto, a média da idade gestacional foi de 39 semanas e quatro dias $\pm$ (1,65) para o grupo do misoprostol e de 39 semanas e 5 dias $\pm$ (1,61)

para o grupo da sonda Foley e ocitocina. Não houve diferença significativa entre os dois métodos de indução quando as mulheres foram avaliadas segundo a idade gestacional (Tabela 6).

TABELA 6
Distribuição das gestantes por idade gestacional, segundo método de indução

IG (semanas)	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
37	19	11
38	30	32
39	22	32
40	15	14
41	14	6
42 ou mais	19	26
Total	119	121

$\chi^2_{\text{tend}} = 0,447$ $p = 0,504$

A distribuição do peso materno variou entre 54Kg e 117Kg. A média do peso materno no grupo do misoprostol foi de 76,36Kg $\pm$ (11,49) e no grupo da sonda Foley foi de 75,41 $\pm$ (12,06), o que não foi estatisticamente significativo. Não houve diferenças entre os dois grupos de indução quando as mulheres foram avaliadas segundo faixas de peso (Tabela 7).

TABELA 7**Distribuição das gestantes por faixas de peso, segundo método de indução**

Peso materno (kg)	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Abaixo de 70	41	52
70-89	58	42
≥ 90	20	27
Total	119	121

$$\chi^2_{\text{trend}} = 0,099 \quad p = 0,753$$

A estatura materna variou de 1,41m a 1,77m. A média da estatura materna nos dois grupos foi de 1,58m. Não houve também diferença entre os dois grupos de indução quando as mulheres foram avaliadas segundo faixas de estatura materna (Tabela 8).

TABELA 8**Distribuição das gestantes por faixas de estatura, segundo método de indução**

Estatura	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
≤1m e 49cm	7	9
1m e 50cm-1m e 59cm	69	70
1m e 60cm-1m69cm	40	39
≥1m e 70cm	3	3
Total	119	121

$$\chi^2_{\text{trend}} = 0,137 \quad p = 0,711$$

A média do peso fetal no grupo do misoprostol foi de 3237g (± 460) e no grupo da sonda Foley foi de 3239g (± 438), o que não foi estatisticamente significativo. Cerca de um quarto deles, em cada grupo, apresentou peso ao nascimento igual ou superior a 3500g, o que também não foi estatisticamente significativo (Tabela 9). Embora o peso fetal ≥ 4000 g estimado pelo ultrassonografia tenha sido considerado critério de exclusão, treze recém-nascido apresentaram peso ≥ 4000 g. Foram seis recém-nascidos com peso ≥ 4000 g no grupo do misoprostol, dos quais quatro nasceram através de cesárea, todas as cesáreas por indicação de distócia. No grupo da sonda Foley e ocitocina foram sete com peso ≥ 4000 g, dos quais quatro nasceram através de cesárea, uma cesárea por indicação de falha de indução, outra por sofrimento fetal agudo e duas por distócia.

TABELA 9
Distribuição das gestantes por peso do recém-nascido,
segundo método de indução

Peso do RN (gramas)	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Até 2499	5	5
2500-2999	26	25
3000-3499	59	61
3500-3999	23	23
≥ 4000	6	7
Total	119	121

$\chi^2_{\text{trend}} = 0,047$ $p = 0,828$

Resumidamente, não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação à distribuição das gestantes segundo as variáveis de controle (Tabela 10).

TABELA 10
Distribuição das gestantes por características de controle,
segundo método de indução

Características	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina	p
Idade até 24 anos	73	69	0,496
Com companheiro	97	101	0,689
Antecedente de aborto	18	23	0,424
Nuliparidade	78	80	0,925
Cor branca	28	31	0,706
Escolaridade até 8ª série	54	58	0,709
IG $\geq$ 40 semanas	47	45	0,712
Peso da gestante $\leq$ 70 Kg	41	52	0,175
Altura da gestante $<$ 1,60m	76	79	0,817
Peso do RN $\geq$ 3500g	29	30	0,939
Índice de Bishop $\leq$ 3	82	91	0,276
TAD $\geq$ 90 mmHg	66	72	0,526
Capurro $>$ 40 semanas	14	15	0,881
RN PIG	3	6	0,320
RN GIG	12	9	0,468
AFU $\geq$ 37	24	26	0,801
Total	119	121	

A Tabela 11 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à indicação da indução do parto. Aproximadamente 63% das indicações foram por síndrome hipertensiva nos dois grupos. Após a hipertensão arterial, o segundo maior grupo de indicação de indução foi o de gestação prolongada. Uma gestante no grupo do misoprostol com pré-eclâmpsia grave evoluiu para eclâmpsia.

TABELA 11
Distribuição das gestantes por indicação da indução,
segundo método de indução

Indicação da indução	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Pré-eclâmpsia leve	35	37
Pré-eclâmpsia grave	20	22
Pré-eclâmpsia superposta	14	12
HASC	6	5
Gravidez prolongada	18	26
Diabetes	16	12
CIUR	5	3
Outras	5	4
Total	119	121

$\chi^2 = 7,11$

p= 0,626

Apenas uma gestante entrou em trabalho de parto durante o uso da sonda e não precisou de ocitocina, enquanto no grupo do misoprostol a

ocitocina foi necessária em um terço dos casos (32,8%), e esta diferença foi estatisticamente significativa. Naqueles casos que responderam à indução, a amniotomia foi menos realizada no grupo do misoprostol, 64 vezes (58,18%) versus 82 vezes (86,32%) no grupo da sonda Foley. Esta diferença também foi estatisticamente significativa. A falha de indução foi aproximadamente três vezes mais freqüente no grupo da sonda Foley e ocitocina, com significância estatística. Apenas quatro casos em cada grupo tiveram a indução interrompida por alterações da contratilidade uterina ou sinais de hipóxia fetal (Tabela 12).

TABELA 12
Algumas condições relativas ao manejo do trabalho de parto, segundo método de indução

Variáveis	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina	p
Necessidade de ocitocina	39	120	<0,0001
Amniotomia	64	82	0,026
Falha de indução	9	26	0,002
Interrupção da indução	4	4	0,981
Total	119	121	

Quando os grupos foram comparados em relação à média do intervalo de tempo para o início do trabalho de parto (período de latência), não houve diferença estatisticamente significativa. O período de latência do grupo da sonda Foley e ocitocina foi resultante da soma do tempo médio da expulsão da sonda ($387,97 \pm 298,16$, ou seja, seis horas e 28 min) e o tempo entre a

expulsão e início do trabalho de parto ($343,47 \pm 327,93$, ou seja, cinco horas e 28 min). A duração do trabalho de parto e o tempo entre o início da indução até a ocorrência do parto vaginal (duração total para o sucesso da indução) foram menores no grupo do misoprostol e estas diferenças foram estatisticamente significativas (Tabela 13).

TABELA 13
Período de latência, da duração do trabalho de parto e da duração total para o sucesso da indução, segundo método de indução

Tempos (min)	Misoprostol			Sonda Foley e Ocitocina			t	P
	Média	±	DP	Média	±	DP		
Latência	672,82		473,62	709,52		490,67	0,54	0,586
n	110			95				
Duração do TP	440,46		118,54	529,97		138,50	4,45	<0,0001
n	87			77				
Duração total	1036,89		454,49	1209,91		456,19	2,42	0,016
n	87			77				

A Tabela 14 mostra que em um terço dos casos induzidos com misoprostol, apenas uma dose foi necessária para iniciar o trabalho de parto. Com até dois comprimidos de misoprostol, um pouco mais da metade dos casos entrou em trabalho de parto. Após a sexta hora do último comprimido, quinze casos não tinham entrado em trabalho de parto, no entanto seis casos foram induzidos

com ocitocina por apresentarem índice de Bishop > 5, quando todas as seis mulheres responderam ao uso da ocitocina, entrando em trabalho de parto.

TABELA 14
Distribuição das gestantes por número de doses de misoprostol utilizadas

Doses	n	%
1 (25µg)	39	32,78
2 (50µg)	27	22,69
3 (75µg)	19	15,96
4 (100µg)	34	28,57
Total	119	100

Com relação à incidência de parto vaginal foi maior no grupo do misoprostol. Foram 87 partos vaginais (73,1%) contra 77 (63,6%) no grupo da sonda, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 15).

TABELA 15
Distribuição das gestantes por tipo de parto, segundo método de indução

Tipos de parto	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Normal	81	70
Fórcipe	6	7
Cesárea	32 (26,9%)	44 (36,4%)
Total	119	121

$\chi^2 = 2,76$ $p = 0,252$

A avaliação do tipo de parto nos dois grupos, controlada pela paridade, mostrou que a cesárea é discretamente menos freqüente no grupo do misoprostol que no grupo da sonda Foley e ocitocina para as nulíparas. Já para as múltiparas, a diferença não é significativa. O teste de interação mostra, contudo, que o confundimento da paridade não é significativo entre os estratos (Tabela 16).

TABELA 16
Distribuição das gestantes por tipo de parto estratificado por paridade, segundo método de indução

Tipo de parto	Nulíparas		Múltiparas	
	Misoprostol	Sonda Foley e ocitocina	Misoprostol	Sonda Foley e ocitocina
Vaginal	58	47	29	30
Cesárea	20	33	12	11
Total	78	80	41	41
$\chi^2 = 4,32$ $p = 0,037$ $\chi^2 = 0,06$ $p = 0,805$ Interação $\rightarrow \chi^2 = 1,92$ $p = 0,166$				

Em relação à ocorrência de parto vaginal entre os grupos, em função do tempo entre o início da indução até a ocorrência do parto vaginal (duração total para o sucesso da indução), verificou-se que em cerca de 57% das mulheres do grupo do misoprostol o parto ocorreu em até 24 horas, contra 53% no grupo da sonda e ocitocina, o que não foi estatisticamente significativo. No entanto, a

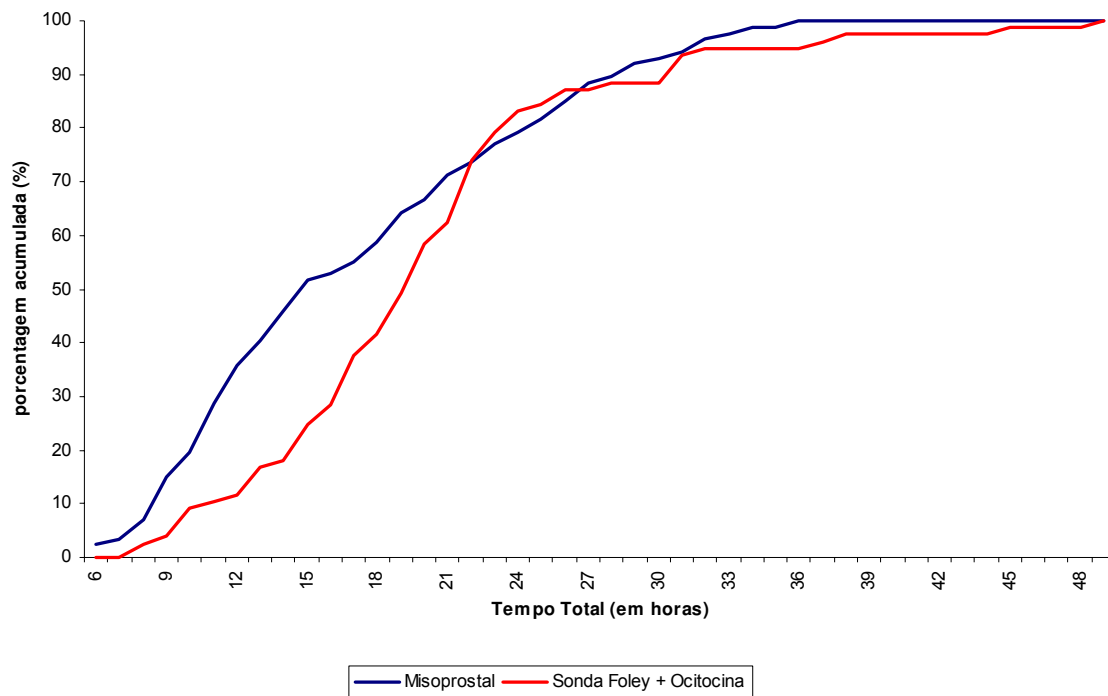
ocorrência de parto vaginal no grupo do misoprostol foi mais freqüente que no grupo da sonda e ocitocina até as primeiras 12 e 18 horas do início da indução, estas diferenças foram estatisticamente significativas (Tabela 17). Os maiores intervalos de tempo foram de 38 horas no grupo do misoprotol e 48 horas no grupo da sonda Foley e ocitocina.

TABELA 17

Ocorrência de parto vaginal em função da duração total para o sucesso da indução, segundo método de indução

Parto vaginal	Misoprostol		Sonda Foley e Ocitocina		P
	n	%	n	%	
Em 12h	28	23,5	09	07,4	<0,001
Em 18h	50	42,0	31	25,6	0,007
Em 24h	68	57,1	64	52,9	0,508
Em 48h	87	73,1	77	63,6	0,114
Total	119	100,0	121	100,0	

A figura 3 mostra a análise por tabela de vida, com um desempenho significativamente melhor para o grupo do misoprostol em relação ao tempo entre o início da indução e ocorrência do parto vaginal (duração total para o sucesso da indução) com uma distância máxima entre as duas linhas na décima quarta hora (Anexo 4).



KS = < 0,01 (14 horas)
 Wilcoxon p = 0,01

Figura 3. Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto vaginal em função do tempo a partir do início da indução, segundo método utilizado.

A Tabela 18 mostra que a principal indicação de cesárea no grupo do misoprostol foi desproporção cefálo-pélvica, com 34,4% das indicações. Já a mais freqüente indicação de cesárea no outro grupo foi falha de indução, com 59,1%. Estas diferenças foram estatisticamente significativas.

TABELA 18

**Distribuição das gestantes por indicação da cesárea,
segundo o método de indução**

Indicação	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Falha de indução	9	26
Distócia	17	13
Sufrimento fetal agudo	5	5
DPPNI	0	1
Total	32	44

$\chi^2 = 10,15$ $p = 0,037$

Em relação à ocorrência de alterações da contratilidade uterina entre os dois grupos, verificou-se que, embora tenha sido mais freqüente no grupo do misoprostol, essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 19). Nestes casos, tanto no grupo do misoprostol como da sonda Foley e ocitocina, todos os recém-nascidos apresentaram índice de Apgar do quinto minuto maior ou igual a sete. Foi realizada operação cesariana em três casos, duas na do misoprostol e uma no outro grupo (Tabela 19).

TABELA 19

**Distribuição das gestantes por alterações na
contratilidade uterina, segundo o método de indução**

Alterações	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Taquissistolia	2	2
Hiperestimulação	3	2
Nenhum	114	117
Total	119	121

$\chi^2 = 1,42$ $p = 0,491$

A Tabela 20 mostra que não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos efeitos colaterais possivelmente associados aos métodos, sendo náusea o efeito mais freqüente.

TABELA 20

Distribuição das gestantes por efeitos colaterais, segundo o método de indução

Efeitos colaterais	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Náusea	12	11
Vômito	7	4
Calafrio	2	3
Outros	0	3
Nenhum	98	100
Total	119	121

$\chi^2 = 4.07$

$p = 0,397$

A Tabela 21 mostra que não houve diferença significativa entre os grupos com relação aos tipos de anestesia utilizados pelas mulheres, que pudesse se associar com o método de indução.

TABELA 21

Distribuição das gestantes por tipo de anestesia, segundo o método de indução

Anestesia	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Local	65	58
Peridural	5	4
Raquidiana	34	46
Nenhuma	15	13
Total	119	121

$\chi^2 = 1,35$ $p = 0,718$

Com relação à frequência da presença de mecônio e alterações da frequência cardíaca fetal, foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 22).

TABELA 22

Distribuição das gestantes por presença de mecônio e alterações da frequência cardíaca fetal, segundo o método de indução

Mecônio e alterações	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Mecônio	4	6
Alterações da FCF	4	3
Ambos	1	1
Nenhuma	110	111
Total	119	121

Com X Sem $\chi^2 = 0,04$ $p = 0,841$

A Tabela 23 mostra que não houve diferença entre os grupos quanto às intercorrências durante o parto ou no período puerperal. Não houve caso de rotura uterina. No ato da introdução ou durante a permanência da sonda Foley no canal cervical, não ocorreu nenhum caso de rotura das membranas ou sangramento. Em apenas um caso ocorreu a rotura das membranas durante o período de uso do misoprostol.

TABELA 23

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

Intercorrências	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina
Hipotonia uterina	4	1
Sangramento do canal de parto	2	6
Amniorrexe precoce	1	0
Eclampsia	1	1
DPPNI	0	1
Infecções da ferida operatória	3	5
Endometrite	0	1
Cefaléia pós-raquianestesia	2	2
Outros	1	2
Nenhuma	105	102
Total	119	121

Com X Sem $\chi^2 = 0,78$ p= 375

O Apgar menor que 7 no primeiro minuto foi menos freqüente no grupo do misoprostol. Foram onze casos contra dezesseis no grupo da sonda, o que não representou diferença significativa. Apenas um recém-nascido, em todo o estudo, apresentou Apgar menor que 7 no quinto minuto. Este caso, que ocorreu no grupo da sonda Foley e ocitocina, foi decorrente de uma aplicação difícil de fórceps na variedade de posição occipito-sacra. No entanto, no acompanhamento neonatal apresentou boa recuperação, recebendo alta no terceiro dia, sem seqüelas aparentes (Tabela 24).

TABELA 24

Principais resultados neonatais, segundo método de indução

Variáveis	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina	p*
Apgar < 7 no primeiro minuto	11	16	0,329
Apgar < 7 no quinto minuto	-	1	1,0**
Infecção neonatal	0	1	1,0**
Internamento do RN > 3 dias	11	13	0,698
Total	119	121	

* χ^2

**Fisher

A Tabela 25, as Figuras 4 e 5 mostram, resumidamente, a ocorrência absoluta e percentual das principais variáveis dependentes para os dois grupos, com as respectivas razões de risco (e IC 95%) e o NNT (e IC 95%). Tais resultados mostram-se significativamente favoráveis ao misoprostol apenas para a necessidade de ocitocina e falha de indução (menores) e para a taxa de partos vaginais até 12 e até 18 horas (maiores).

TABELA 25

Risco relativo estimado pela RR e número necessário de tratamento para uma unidade de benefício (NNTB) ou uma unidade de dano (NNTD) e IC 95% de alguns resultados, segundo o método de indução

Variáveis	Misoprostol	Sonda Foley e Ocitocina	RR (IC 95%)	NNT(IC 95%)
Falha de indução	09 (7,6)	26 (21,5)	0,48 (0,27-0,85)	-7,2 (-4,4 a -19,2)
Parto vaginal em 12h	28 (23,5)	09 (7,4)	1,69 (1,33-2,14)	6,2 (4 a 13,9)
Parto vaginal em 18h	50 (42,0)	31 (25,6)	1,42 (1,11-1,82)	6,1 (3,5 a 21,7)
Parto vaginal em 24h	68 (57,1)	64 (52,9)	1,09 (0,84-1,41)	23,8 (11,9 a -5,9)
Parto vaginal em 48h	87 (73,1)	77 (63,6)	1,26 (0,93-1,70)	10,5 (4,54 a -4,7)
Alterações contrações	05 (4,2)	02 (1,6)	1,46 (0,90-2,37)	38,5 (62,5 a -14,7)
Efeitos colat. Mater	21 (17,6)	21 (17,4)	1,01 (0,72-1,41)	500,0 (10,6 a -10,2)
Mecônio	05 (4,2)	07 (5,8)	0,83 (0,42-1,65)	-62,5 (22,7 a -83,3)
Alterações FCF	05 (4,2)	04 (3,3)	1,13 (0,62-2,05)	111,1 (25,9 a -17,5)
Interc. Parto/puerpério	14 (11,8)	19 (15,7)	0,84 (0,55-1,27)	-25,6 (7,9 a -20,8)
Total	119	121		

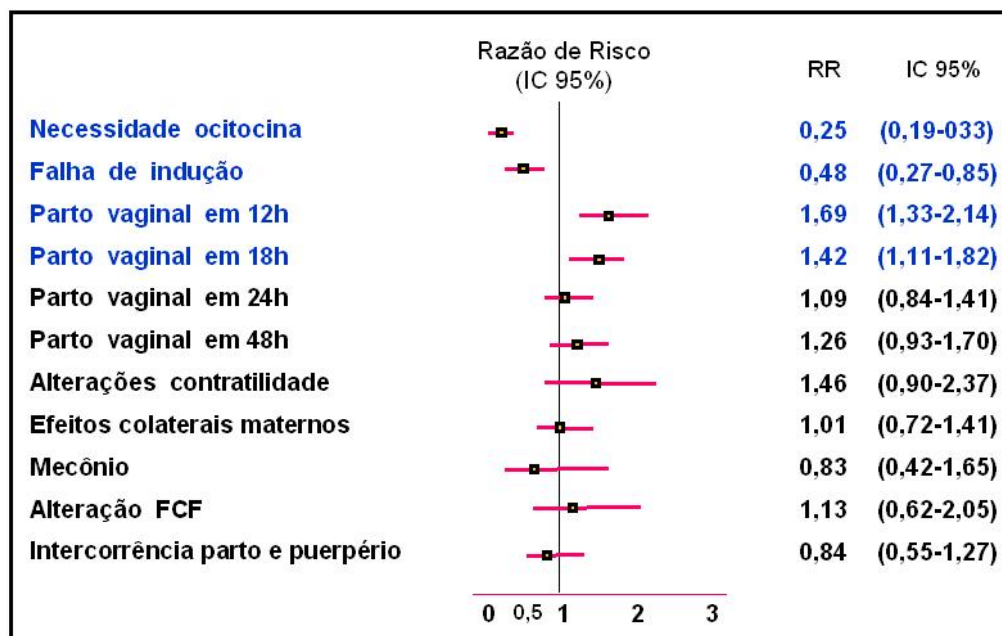


Figura 4. Risco relativo estimado pela RR e IC 95% de alguns resultados, segundo o método de indução.

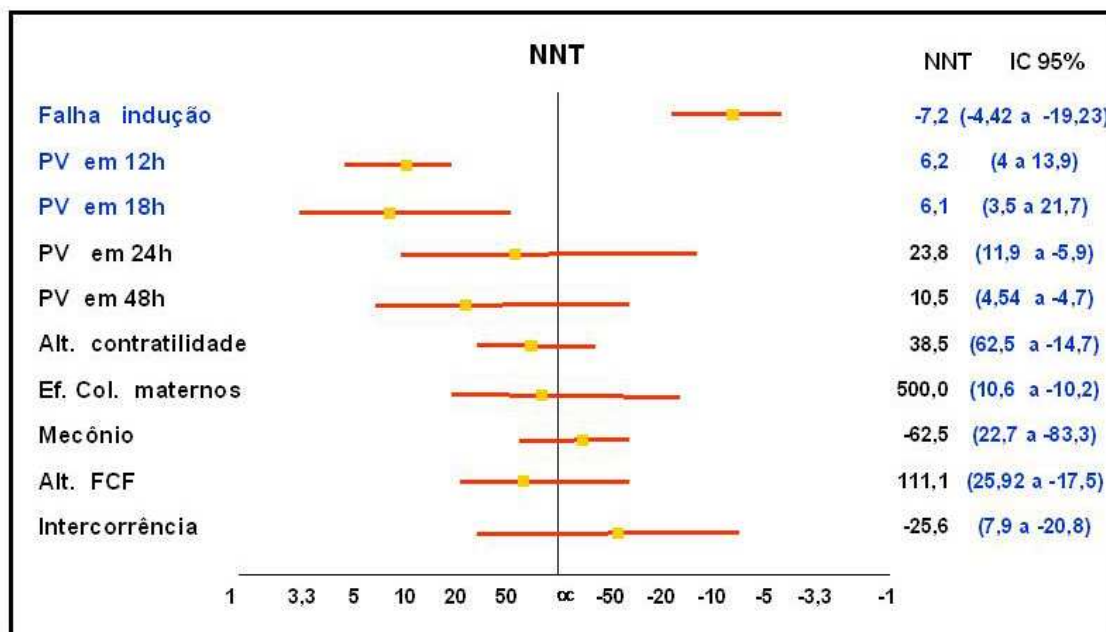


Figura 5. Número necessário de tratamento para uma unidade de benefício (NNTB) ou uma unidade de dano (NNYH) e IC 95% de alguns resultados, segundo o método de indução.

5. Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que o uso do comprimido vaginal contendo 25µg de misoprostol, produzido no Brasil (Prostokos®), de seis em seis horas foi mais efetivo que a sonda Foley e ocitocina na indução do parto em gestantes com idade gestacional ≥ 37 semanas e colo uterino desfavorável. Os efeitos colaterais maternos e fetais foram semelhantes e pouco freqüentes nos dois grupos.

A amostra utilizada neste estudo foi selecionada da população assistida na Maternidade Monteiro de Moraes que pertence à Universidade de Pernambuco, sendo responsável por treinamento e formação na área materno-infantil, aonde são realizados aproximadamente 6.000 partos anualmente.

Esta amostra constituiu-se de mulheres jovens, na sua maioria de cor parda, com baixa escolaridade, sem passado de aborto, nulíparas e com companheiros. Elas tiveram média de idade de 24 anos, idade gestacional de 39 semanas, escolaridade de oito anos, peso de 76Kg e estatura de 1,58m. O escore 3 do índice de Bishop foi o mais freqüente, os recém-nascidos apresentaram um

peso médio de 3238g, sendo a maior parte de sexo masculino. Não houve diferenças significativas entre essas variáveis, consideradas como de controle, entre os dois grupos.

Na época em que este estudo foi planejado, não havia na literatura nenhum outro estudo comparando misoprostol via vaginal versus sonda Foley e ocitocina para indução do parto. Recentemente, entretanto, foram publicados dois estudos que compararam o misoprostol versus sonda Foley e ocitocina para indução do parto. No entanto, há algumas importantes diferenças metodológicas entre o atual estudo e os outros dois. No estudo de SCISCIONE et al. (2001a), a dosagem de misoprostol foi de 50µg, o intervalo entre as doses foi de quatro em quatro horas e incluiu não só gestações a termo, como também pré-termo. No outro estudo, embora a dose tenha sido a mesma do atual (25µg), o intervalo entre as dosagens foi de três em três horas (GREYBUSH et al., 2001).

No presente estudo, as doenças hipertensivas foram responsáveis pela maioria das indicações para indução do parto, o mesmo encontrado em outro estudo (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993). Aproximadamente 70% das gestantes apresentavam níveis pressóricos maiores ou iguais a 90mmHg. A gravidez prolongada, que em vários estudos (FARAH et al., 1997; BUCCELLATO et al., 2000; AQUINO & CECATTI, 2002; SURITA, 2002) foi a principal indicação, no atual foi a segunda indicação mais freqüente. As outras indicações, por ordem decrescente de freqüência, foram o diabetes e o CIUR.

As falhas foram quase três vezes mais freqüentes no grupo da sonda Foley e ocitocina (26 casos contra nove no grupo do misoprostol). O percentual de falha no grupo do misoprostol foi de 7,6%, semelhante ao resultado encontrado noutro estudo, que foi de 4,4% utilizando a dose de 25µg de misoprostol via vaginal de quatro em quatro horas (WING et al., 2000). Uma investigação também utilizando o misoprostol na mesma dose e via, no entanto com intervalo mais curto, de três em três horas, encontrou apenas 3% de falha (WING et al., 1995b). Recentemente, AQUINO & CECATTI (2002) encontraram apenas uma falha entre 105 gestantes a termo ou pós-termo que tinham sido submetidas à indução do parto com 25µg de misoprostol via vaginal de quatro em quatro horas. Em outro estudo realizado em Maputo, Moçambique, não houve nenhum caso de falha de indução quando utilizado 50 µg de misoprostol via vaginal de 12 em 12 horas por no máximo dois dias (BUGALHO et al., 1994b). Já outros autores encontraram uma incidência de falha de 2,4% com 50µg de misoprostol via vaginal de quatro em quatro horas (SHETTY et al., 2002).

Por outro lado, a incidência de falha de indução do parto no grupo da sonda Foley e ocitocina, neste estudo, foi de 21,5%, bastante similar aos 20% encontrados por BUCCELLATO et al., (2000), e um pouco maior que os 15% de outro estudo (VENGALIL et al., 1998).

O intervalo de tempo para o início do trabalho de parto, ou período de latência, foi semelhante entre os dois grupos (11 h e 12 min no grupo do misoprostol e 11 h e 48 min no outro grupo). Outro estudo, utilizando a mesma dosagem de

misoprostol por via vaginal, no entanto com um intervalo menor entre as doses, encontrou um tempo de latência de quatro horas e 21 minutos, ou seja, muito menor do que o presente estudo (AQUINO & CECATTI, 2002). Em outro estudo nacional, o tempo de latência entre mulheres que utilizaram a sonda Foley foi de 18 horas (SURITA, 2002).

Apenas uma mulher entrou em trabalho de parto durante o uso da sonda Foley, achado semelhante ao encontrado em outro estudo, onde isto aconteceu em apenas três mulheres em um total de 73 (SCISCIONE et al., 1999). No entanto, diferente dos 35% das mulheres que entraram em trabalho durante o uso da sonda Foley (ONGE & CONNORS 1995). Um outro estudo para o preparo cervical com sonda Foley, independente do momento da sua expulsão, só foi iniciada a ocitocina após 24 horas da sua inserção, e durante essas primeiras 24 horas sem ocitocina, 27% das mulheres entraram em trabalho de parto (SURITA, 2002).

Já o intervalo de tempo entre o início do trabalho de parto até o parto vaginal (duração do trabalho de parto) e o Intervalo desde o início da indução até o parto vaginal (duração total da indução) foram significativamente menores no grupo do misoprostol do que no outro grupo (7h e 20min versus 8h e 50min para duração do parto, e 17h e 17min versus 20h e 10min para duração total da indução, respectivamente). Na literatura os achados, em relação ao tempo total de indução, são discordantes quando se comparam estes dois métodos. Dois outros estudos que compararam misoprostol vaginal, na dosagem de 50µg de

quatro em quatro horas, versus sonda Foley com infusão de solução isotônica de cloreto de sódio extra-amniótica e ocitocina, não encontram diferenças entre os dois grupos em relação ao intervalo do início da indução até o parto normal (VENGALIL et al., 1998; BUCCELLATO et al., 2000). Em relação à duração do trabalho de parto e duração total da indução com a sonda Foley, um ensaio clínico, usando este método comparativamente à hialuronidase seguida de ocitocina, mostrou resultados semelhantes ao presente estudo (SURITA, 2002). Outro estudo também utilizando a sonda Foley e iniciando a ocitocina após expulsão da mesma, encontrou um tempo total de indução de 19 horas para que ocorresse o parto vaginal (SCISCIONE et al., 1999), o que foi muito próximo do encontrado no presente estudo. Um estudo que comparou o misoprotol via oral, versus sonda Foley e ocitocina, mostrou um intervalo desde o início da indução até o parto vaginal menor no grupo da sonda Foley e ocitocina, 18,4 versus 14,4 horas (ABRAMOVICI et al., 1999).

Uma das características fundamentais que pode ser observada no estudo de ABRAMOVICI et al. (1999) é que, embora a dose de misoprostol tenha sido maior e o intervalo entre as doses menor, a via utilizada foi a oral. Muitos ensaios já mostraram que o misoprostol por via vaginal apresenta um melhor desempenho que o misoprostol por via oral com doses similares. Isto é verdade tanto para dose única, como também para doses múltiplas (EL-REFAEY et al., 1995; HO et al., 1997; GEMZELL-DANIELSSON et al., 1999; KWON et al., 2001). A possibilidade de um transporte direto entre a vagina e o útero foi aventada para a absorção de progesterona, quando a mesma foi administrada

por esta via (CICINELLI et al., 2000). Talvez, uma absorção similar possa existir para o misoprostol, o que resultaria na sua maior eficácia quando administrado pela via vaginal. Embora o pico máximo do misoprostol no plasma seja alcançado mais precocemente e seja maior pela via oral, esses níveis diminuem rapidamente em duas horas, enquanto pela via vaginal, os níveis elevam-se mais lentamente, mas em compensação se mantêm por mais tempo elevados, resultando em uma biodisponibilidade três vezes maior. Assim, teoricamente, para a via oral apresentar a mesma eficácia da via vaginal, seria necessário que a dose da via oral fosse três vezes maior que a da via vaginal, com o risco adicional teórico de um pico sérico muito elevado (ZIEMAN et al., 1997).

A atividade uterina medida até quatro horas é crescente para o misoprostol administrado por via vaginal, o que não se observa na via sublingual e nem na oral. Também, na sexta hora após a administração, o nível plasmático do misoprostol apresenta-se mais elevado quando é utilizado por via vaginal. Portanto, existe a possibilidade de que o efeito do misoprostol por esta via possa continuar por mais de seis horas. Embora os efeitos clínicos de uma concentração baixa de misoprostol não sejam conhecidos, seria prudente evitar o uso do misoprostol com intervalo menor que seis horas, por motivo da possibilidade do efeito acumulativo (GEMZELL-DANIELSSON et al., 1999). Isto talvez pudesse explicar as maiores incidências de mecônio, taquissistolia e hiperestimulação uterina, encontradas quando o misoprostol por via vaginal é utilizado em intervalos menores do que seis horas (SCISCIONE et al., 2001a). No entanto, não foram encontradas diferenças em relação às alterações da contratilidade

uterina quando compararam o uso de misoprostol 25 µg via vaginal de três em três horas ou de seis em seis horas (WING & PAUL, 1996).

Uma possível explicação para os diferentes resultados da ocitocina na indução do parto pode estar relacionada ao seu armazenamento. Os laboratórios recomendam que a methyl-ergometrina (Methergin®) e a ocitocina sintética (Syntocinon®) sejam estocadas em temperatura abaixo de 22°C durante, no máximo, três anos (SANDOZ, 1982). A estocagem dos ocitócicos sem refrigeração prejudica seu tempo de vida e, conseqüentemente, a eficácia do medicamento (LONGLAND & ROEBOTTOM, 1987; WALKER, HOGERZEIL, HILLGREN, 1988; CHUA et al., 1993; HOGERZEIL, WALKER, GOEJE, 1993). A Maternidade aonde foi realizado o estudo é localizada no Nordeste do Brasil, em Recife, cuja temperatura média é de 27°C. Ali, da mesma forma que em tantas outras, a ocitocina não é estocada sob refrigeração. Mesmo no Reino Unido, medicamentos que deveriam ser armazenados sob refrigeração são freqüentemente estocados de maneira incorreta (LONGLAND & ROWBOTHAM, 1987). No entanto, é possível que em países com clima mais ameno, mesmo sem estocagem adequada, a ocitocina pudesse apresentar uma melhor efetividade.

Embora outros estudos tenham utilizado dose de misoprostol de 25µg, o ineditismo deste estudo deve-se ao fato de que este é o primeiro ensaio clínico que utilizou uma apresentação de misoprostol desenvolvida para uso vaginal e comercializada com indicação específica para indução do parto (Prostokos ®) versus um outro método para indução. Todos outros estudos utilizaram a

unidade ou frações do comprimido do Cytotec de 100 µg ou 200 µg (SANCHEZ-RAMOS et al., 2002).

Talvez o fato, de que no presente estudo ter sido utilizado um produto desenvolvido especificamente para uso vaginal, possa ajudar a explicar os resultados diferentes encontrados em comparação aos outros estudos, que utilizaram o misoprostol desenvolvido para o uso oral e usado pela via vaginal. Não é raro o encontro de restos de comprimidos de misoprostol algumas horas após a administração vaginal, indicando que a sua absorção é variável e pode ser incompleta. Assim, foram realizadas algumas tentativas para melhorar a absorção do misoprostol por via vaginal. Inicialmente o ácido acético foi usado para dissolver o comprimido, mas não melhorou os resultados clínicos (SINGH et al., 1999). A adição da água, para umedecer o comprimido do misoprostol, também não melhorou a sua eficácia para induzir abortamento, embora tenha aumentado a sua biodisponibilidade (NAGAI et al., 2000; TANG et al., 2002). Entretanto, recentemente um estudo comparando a bioequivalência do Prostokos® versus 1/8 do comprimido de Cytotec, encontrou nos resultados preliminares semelhança entre os dois grupos em relação à efetividade e à segurança na indução do parto (CECATTI et al., 2001).

Nesta pesquisa, a incidência total de parto vaginal foi um pouco maior no grupo do misoprostol (73% X 64%), no entanto esta diferença não foi significativa. Resultados semelhantes foram encontrados por SCISCIONE et al. (2001a), onde 69% das mulheres que usaram misoprostol pariram por via

vaginal, versus 62% no grupo da sonda Foley e ocitocina. Também um outro estudo não encontrou diferenças entre a incidência de partos vaginais entre os grupos, no entanto os percentuais de parto vaginal foram maiores que no estudo anterior: 80% no grupo do misoprostol e 79% no grupo da sonda Foley e ocitocina (GREYBUSH et al, 2001).

No atual estudo, também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação à incidência de partos vaginais dentro das primeiras 24 e 48 horas. A ocorrência de parto vaginal nas primeiras 24 horas, encontrada no grupo do misoprostol na presente pesquisa, foi muito próxima aos 56% observada em uma revisão sistemática publicada recentemente (SANCHEZ-RAMOS et al., 2002). Outro estudo que também utilizou os dois esquemas de indução, obteve 40% de parto vaginal nas primeiras 24 horas no grupo do misoprostol e 57% no grupo da sonda Foley e ocitocina, mas esta diferença também não foi estatisticamente significativa (SCISCIONE et al., 2001a). No entanto, o misoprostol foi mais efetivo na indução do parto nas primeiras 12 e 18 horas, quando apresentou incidências de parto vaginal significativamente maiores do que no grupo da sonda Foley e ocitocina.

Deve ser lembrado que aproximadamente $\frac{1}{4}$ das mulheres fizeram uso de sulfato de magnésio durante a indução, o que, provavelmente, pode ter prejudicado a efetividade tanto do grupo do misoprostol como também da sonda Foley e ocitocina. Os resultados de um estudo que comparou o uso do misoprostol para indução do parto em mulheres com e sem pré-eclâmpsia,

mostraram que o misoprostol é também efetivo e seguro para indução do parto em mulheres com pré-eclâmpsia (SAHIN et al., 2001).

Quando a avaliação sobre o tipo de parto nos dois grupos foi controlada pela paridade, o misoprostol foi tão efetivo quanto a sonda Foley e ocitocina para indução do parto entre as múltiparas. Já entre as nulíparas, o misoprostol pareceu ser um pouco mais efetivo. No entanto, após aplicação do teste de interação, o confundimento da paridade não foi significativo entre os estratos. O interessante é que uma outra investigação também avaliou o misoprostol versus a sonda Foley e ocitocina em relação à paridade, e os resultados mostraram que o intervalo de tempo entre o início da indução e o parto nas nulíparas foi menor no grupo da sonda Foley e ocitocina e, com relação às múltiparas, não houve diferença (ABRAMOVICI et al., 1999).

Em relação à média e à quantidade de doses de misoprostol necessária para iniciar o trabalho de parto, os achados desta investigação foram semelhantes a outros estudos. SCISCIONE et al. (2001a) e WING et al., (2000) também encontraram uma média de duas doses de 25µg de misoprostol para que as mulheres iniciassem o trabalho de parto. Em um estudo nacional, também um terço dos casos entraram em trabalho de parto com apenas uma dose de 25µg de misoprostol (ARAÚJO et al., 1999). Estes resultados são diferentes do estudo de AQUINO & CECATTI (2002) que encontraram um percentual duas vezes maior de mulheres que entraram em trabalho de parto apenas com uma dose de 25µg de misoprostol. Na revisão sistemática publicada recentemente, o percentual de mulheres que necessitaram de apenas

uma dose de misoprostol de 25 ou 50µg para desencadear o trabalho de parto variou de 25% a 42% (SANCHEZ-RAMOS et al., 2002).

Em relação ao uso de ocitocina, na presente investigação, apenas uma gestante não fez uso no grupo da sonda Foley, resultado semelhante foram encontrados em outros estudos (SCISCIONE et al., 1999; GREYBUSH et al., 2001). Já no grupo do misoprostol, a ocitocina foi administrada em apenas um terço dos casos, achado este menor do que os relatados por outros autores que também estudaram o misoprostol por via vaginal: 46% (WING et al., 1995a), 50% (BUSER et al., 1997; KNOW et al., 2001), 51% (WING et al., 1997); 58% (BUCCELLATO et al., 2000), 64% (VENGALIL et al., 1998), 71% (PERRY et al., 1998) e 81% (GREYBUSH et al., 2001).

Neste estudo não foi avaliada a mudança no índice de Bishop. O motivo para a não inclusão desta variável foi uma recomendação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, de seguir orientação da Organização Mundial da Saúde que limita o número de toques vaginais ao estritamente necessário (WHO, 1993a). Provavelmente a não inclusão desta variável no estudo não tenha prejudicado sua qualidade. Além de ser uma variável de menor importância, por ser intermediária e fazer parte do processo, entre o início da indução e o objetivo final e primordial de qualquer indução, que é o parto vaginal.

Em relação às alterações da contratilidade uterina, além da incidência ter sido baixa, não houve diferenças entre os dois grupos. Parece que a taquissistolia é dose dependente, pois foi observada com maior frequência em gestantes que

receberam doses entre 50 e 100 μ g (FARAH et al., 1997; KRAMER et al., 1997; SANCHEZ-RAMOS et al., 1997). Em uma metanálise, as alterações da contratilidade uterina foram menos freqüentes entre as gestantes que receberam 25 μ g, em comparação àquelas com 50 μ g de misoprostol (SANCHEZ-RAMOS et al., 2002). Alguns estudos têm encontrado percentuais elevados de taquissístolia com a dose de 25 μ g de misoprostol, mas utilizando em intervalos de três em três horas, ou de quatro em quatro horas (WING & PAUL, 1996; PERRY et al., 1998; GREYBUSH et al., 2001; AQUINO & CECATTI, 2002).

WING & PAUL (1996) encontraram uma incidência de 11,2% de taquissístolia diagnosticada através da monitorização eletrônica, com o uso 25 μ g de misoprostol via vaginal de seis em seis horas. No entanto, esta maior incidência de alterações da contratilidade uterina não resultou na diminuição dos índices de Apgar e nem no aumento de internações de recém-nascidos em centros de cuidados intensivos. Como o diagnóstico de alterações da contratilidade uterina no atual estudo foi dado pelo exame clínico, as diferenças das incidências de taquissístolia podem ter sido consequência da maior sensibilidade do diagnóstico dado pela monitorização eletrônica dos outros estudos. No entanto, há poucas evidências de que esta maior sensibilidade em diagnosticar anormalidades da contração uterina através da monitorização eletrônica resulte em benefícios importantes para os recém-nascidos (MACDONALD et al., 1985).

É possível que a hiperestimulação uterina ou o efeito direto de metabólitos do misoprostol atuando diretamente sobre o trato gastrointestinal fetal sejam

responsáveis pelo aumento da incidência de mecônio (WING et al., 1995b). No entanto, os resultados deste estudo não mostraram diferenças entre as incidências de mecônio no grupo do misoprostol e sonda Foley com ocitocina (4,2% e 5,8%, respectivamente). Um outro ensaio clínico entre misoprostol por via vaginal e sonda Foley com ocitocina para indução do parto, encontrou uma incidência de mecônio no grupo da sonda Foley com ocitocina de 5,2%, no entanto, no grupo do misoprostol a incidência de mecônio foi quatro vezes maior (21,5%) (SCISCIONE et al., 2001a). Deve ser lembrado que no estudo de SCISCIONE et al. (2001a) a dose do misoprostol foi de 50µg de quatro em quatro horas, ou seja, dose maior e intervalo menor que os do atual estudo.

Um ensaio clínico, comparando os dois métodos, não mostrou diferenças em relação aos resultados perinatais, quando avaliados pelos índices de Apgar, pH do sangue do cordão, ocorrência de admissão em unidade de terapia intensiva neonatal e dias de internação (GREYBUSH et al., 2001). No presente estudo também não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às alterações da frequência cardíaca fetal (FCF), à presença de mecônio, aos índices de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida, infecção neonatal e número de dias de internamento.

Na presente investigação, ambos os métodos apresentaram ocorrências mínimas de efeitos colaterais maternos. A ocorrência de náuseas e vômitos (19% no grupo do misoprostol e 12% no outro grupo), neste estudo, pode ter sido influenciada pela elevada proporção de gestantes com pré-eclâmpsia

grave, que fizeram uso do sulfato de magnésio (24% no grupo do misoprostol e 26% no grupo da sonda Foley e ocitocina). Mesmo assim, a frequência de náuseas e vômitos encontrada nos dois grupos não foi maior do que a relatada em outros estudos que fizeram o uso do misoprostol na dose de 25µg, que variou de 0,9% (WING et al., 2000) a 20% (AQUINO & CECATTI, 2002). Já com a dose de 50µg de quatro em quatro horas, náuseas e vômitos foram encontrados em 27,8% (SHETTY et al., 2001).

Não houve diferenças significativas, entre os grupos, em relação às complicações maternas, o que também foi mostrado por outros autores (GREYBUSH et al., 2001; SCISCIONE et al., 2001a). A incidência de hemorragia pós-parto neste estudo foi de 4,7%, o que esteve dentro do esperado, que varia de 2,5% a 16% (NÖRDSTROM et al., 1997). Estes poucos casos de hipotonia uterina e de sangramentos do canal de parto foram tratados adequadamente e apresentaram boa evolução. O único caso de DPPNI ocorreu no grupo da sonda Foley e ocitocina, cujo diagnóstico foi dado retrospectivamente durante a cesárea, realizada por indicação de hiperestimulação uterina. No entanto, a mãe e o recém-nascido evoluíram satisfatoriamente.

Assim como outros estudos (ROUBEN & ARIAS, 1993; ONGE & CONNORS, 1995; BARKAI et al., 1997; HEMLIN & MÖLLER, 1998; PERRY et al., 1998; VENGALIL et al., 1998; SCISCIONE et al., 1999; BUCCELLATO et al., 2000; SCISCIONE et al., 2001a; SCISCIONE et al., 2001b; SURITA, 2002), na presente pesquisa, as incidências de endometrite foram baixas e semelhantes nos dois grupos. Já em relação à corioamnionite, não houve caso em ambos os grupos.

Também, no presente estudo, não houve caso de rotura uterina. Vale lembrar que passado de cesárea ou cicatriz uterina foram critérios de exclusão para o atual estudo, seguindo orientação do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 1999). No entanto, não há evidência definitiva de que o uso de 25µg do misoprostol de seis em seis horas para indução do parto na situação de um parto cirúrgico prévio seja absolutamente contra-indicado. O próprio estudo em que a ACOG se baseou para sua recomendação foi uma revisão retrospectiva de estudos publicados, na maior parte com doses mais elevadas do misoprostol, que foram encerrados precocemente devido aos efeitos adversos. Por outro lado, um recente ensaio clínico, com gestantes com passado de cesárea, não mostrou aumento do risco de rotura uterina com a utilização de 25µg de misoprostol de quatro em quatro horas em relação ao uso da ocitocina para indução do parto ou mesmo em relação àquelas gestantes que entraram espontaneamente em trabalho de parto (NWACHUKU et al., 2001).

Há ainda várias dúvidas sobre o uso do misoprostol, principalmente sobre a via e posologia ideal. Mas já se pode afirmar que os conhecimentos adquiridos são suficientes para que o misoprostol seja utilizado nas maternidades, melhorando a qualidade da assistência obstétrica, colaborando de maneira importante na diminuição da incidência de cesáreas e aumentando as possibilidades de opções de procedimentos a serem utilizados com esta finalidade.

Para esclarecer as dúvidas ainda existentes sobre o misoprostol, faz-se necessário que continuem os esforços na procura de uma dose que se associe com o mínimo de alterações da contratilidade uterina, que seja efetiva e que não

cause desconforto para a gestante. Os estudos controlados duplo-cego podem colaborar na busca das respostas a estas perguntas: Qual a melhor via de administração? Qual o melhor intervalo entre as doses? Qual a melhor dose?

Em relação à sonda Foley e ocitocina para indução do parto, o atual estudo foi importante porque ajudou a difundir uma técnica simples e segura. Embora este método, não represente nenhuma novidade na Europa e nos EUA, no Brasil, só recentemente foi resgatado, mas ainda há muitas dúvidas e poucos estudos publicados sobre este método para indução do parto.

6. Conclusões

1. O índice de falha de indução foi significativamente menor no grupo do misoprostol
2. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao período de latência, no entanto a duração do trabalho de parto e a duração total da indução ao parto vaginal foram significativamente menores no grupo do misoprostol.
3. A incidência de parto vaginal em até 12 e 18 horas foi significativamente maior nas mulheres que receberam misoprostol. Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação à incidência de parto vaginal em até 24 e 48 horas.
4. As complicações e efeitos colaterais maternos e perinatais não foram significativamente diferentes entre os grupos.

5. As indicações de cesárea diferiram significativamente entre os grupos, predominando a distócia no grupo de misoprostol e a falha de indução no grupo da sonda Foley.
6. Não houve diferença significativa entre os dois esquemas de indução quanto às condições de vitalidade dos recém-nascidos.

7. Referências Bibliográficas

ABRAMOVICI, D.; GOLDWASSER, S.; MABIE, B.C.; MERCER, B.M.;
GOLDWASSER, R.; SIBAI, B.M. – A randomized comparison of oral
misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at
term. ***Am. J. Obstet. Gynecol.***, **181**:1108-12, 1999.

ACOG - AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND
GYNECOLOGISTS. Induction and augmentation of labor. Washington:
ACOG, ***Tech. Bull.***, **nº157**, 1991.

ACOG - AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND
GYNECOLOGISTS. **Committee on Obstetrics**. Induction of labor. ACOG
technical of Obstetricians and Gynecologists, 1995.

ACOG - AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND
GYNECOLOGISTS. **Induction of labor with misoprostol**. Washington,
DC. American College of Obstetricians and Gynecologists, 1999.

ACOG - AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND
GYNECOLOGISTS. Response to Searle's drug warning on misoprostol.
ACOG committee opinion nº 248. Washington, DC: American College of
Obstetricians and Gynecologists, 2000.

- ADAIR, D.C.; WEEKS, J.W.; BARRILLEAUX, S.; EDWARDS, M.; BURLISON, K.; LEWIS, D.F. – Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labour: a randomized double blind trial. *Obstet. Gynecol.*, **92**:810-3, 1998.
- ALTMAN, D.G. – Confidence intervals for number needed to treat. *B.M.J.*, **317**:1309-12, 1998.
- ALTMAN, D.G. & ANDERSEN, P.K. - Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *B.M.J.*, **319**:1492-5, 1999.
- AQUINO, M.M.A. & CECATTI, J.G. – Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post term pregnancy. Randomized controlled trial. Aceito para publicação em *São Paulo Med. J.*, 2002.
- 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.
- ATAD, J.; HALLAK, M.; AUSLENDER, R.; PORAT-PACKER, T.; ZARFATI, D.; ABRAMOVICI, H. – A randomized comparison of prostaglandin E₂, oxytocin, and the double-balloon device in inducing labor. *Obstet. Gynecol.*, **87**:223-7, 1996.
- ATAD, J.; HALLAK, M.; BEN-DAVID, Y.; AUSLENDER, R.; ABRAMOVICI, H. – Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device device: experience with 250 cases. *Br. J. Obset. Gynaecol.*, **104**:29-2, 1997.
- BARKAI, G.; COHEN, S.B.; KEES, S.; LUSKY, A.; MARGALIT, V.; MASHIACH, S.; SHIFF, E. – Induction of labor with use of a Foley catheter and extraamniotic corticosteroids. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **177**: 1145-8, 1997.

- BENNETT, K.A.; BUTT, K.; CRANE, J.M.G.; HUTCHENS, D.; YOUNG, D.C. – A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. **Obstet. Gynecol.**, **92**:481-6, 1998.
- BIQUE, C.; BUGALHO, A.; BERGSTRÖM, S. – Labor induction by vaginal misoprostol in grand multiparous women. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **78**:198-201, 1999.
- BISHOP, E.H. – Pelvic scoring for elective induction. **Obstet. Gynecol.**, **24**: 266-8, 1964.
- BITTAR, E.R. – Crescimento Intra-Uterino Retardado. In:CHA, S. & ZUGAIB, M. – **Medicina fetal**. São Paulo, Atheneu, 1993.p. 209-13.
- BLANCHARD, K.; CLARK, S.; WINIKOFF, B; GAINES, G.; KABANI, G.; SHANNON, C. – Misoprostol for women's health: a review. **Obstet. Gynecol.**, **99**:316-32, 2002.
- BLANCO, J.D. & FINLEY, B.E. – Induction and stimulation of labor. In: PAUERSTEIN, G.J. (ed.) - **Clinical obstetrics**. New York: John Wiley: 1987. p.495-501,
- BLUMENTHAL, P.D. & RAMANAUSKAS, R. – Randomized trial of dilapan and cervical ripening agents before induction of labor. **Obstet. Gynecol.**, **75**:365-8, 1990.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. - Indução do parto. Em: Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. **Ministério da Saúde. Secretária de Políticas de Saúde, Área Técnica da Mulher. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001**
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 344-12/05/98 da ANVISA. **DOU** de 22/06/2001. Seção 1, p.150.

- BUCELLATO, 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, 1994a.
- BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; FAÚNES, A. – Low dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live foetus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **171**:538-41, 1994b.
- BUGALHO, A.; BIQUE, C.; FAÚNDES, A. – Low dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live foetus. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **49**:149-53, 1995.
- 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.
- CAMPOS-PEREZ, G.A.; GUZMÁN, S.C.; RODRIGUES, J.G.; VOTO, L.S.; MARGULIES, M. – Misoprostol un analago de la PGE1 para la inducion de parto a termino: estudio comparativo y randomizado con oxitocina. **Rev. Chil Obstet. Ginecol.**, **59**:190-6, 1994.

- CAPURRO, H.; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. – A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. ***Pediatrics***, **93**:120-2, 1978.
- CECATTI, J.G.; FAÚNDES, A.; PIRES, H.M.B.; CALDERON, I.M.P. – Labor induction in women with unripe cervix using two products containing misoprostol. ***J. Perinat. Med.***, **29**:(Suppl. I Part 1):283, 2001.
- CECATTI, J.G. & PARPINELLI, M.A. – Indução do parto. In: GUARIENTO, A. & MAMEDE, J.A.V. – **Medicina materno-fetal**. São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte. Atheneu, 2001. p.1439-52.
- CICINELLI, E.; DE ZIEGLER, D.; BULLETTI, C.; MATTEO, M.G.; SCHONAUER, L.M.; GALANTINO, P. – Direct transport of progesterone from vagina to uterus. ***Obstet. Gynecol.***, **95**:403-6, 2000.
- CHUA, S.; ARULKUMARAN, S.; ADAIKAN, G.; RATNAM, S. – The effect of oxytocics stored at high temperatures on postpartum uterine activity. ***Br. J. Obstet. Gynaecol.***, **100**:874-5, 1993.
- CHUCK, F. & HUFFAKER, B.J. – Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E₂ gel (Prepidil gel): Randomized comparasion. ***Am. J. Obstet. Gynecol.***, **173**:1137-42, 1995.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – Resolução n.º 1246/88. **Código de ética médica**, 1996, 95p.
- DANIELIAN, P.; PORTER B., FERRIER, N.; SUMMERS, J.; TEMPLETON, A. – Misoprostol for the induction of labour at term: a more effective agent for induction of labour at term than dinoprostone vaginal gel. ***Br. J. Obstet. Gynecol.***, **10**:793-7, 1999.

DECLARAÇÃO DE HELSINQUE III SOBRE OS PRINCÍPIOS ÉTICOS PARA
PESQUISAS EM SERES HUMANOS - [Acessado – 25/04/2001].

Disponível: www.ibemol.com.br/declarações/helsinque_3.asp

DEN HERTOOG, C.E.C; DE GROOT, A.N.J.A.; VAN DONGEN, P.W.J. – History and use of oxytocics. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **94**:8-12, 2001.

ELLIOT, J.P.; CLEWELL, W.H.; RADIN, T.G. – Intracervical prostaglandin E₂ gel: safety for outpatient cervical ripening before induction of labor. **J. Reprod. Med.**, **37**:713-6, 1992.

EL-RAFAEY, RAJASEKAR, D.; ABDALLA, M.; CALDER, L.; TEMPLETON, A. – Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. **N. Engl. J. Med.**, **332**:983-7, 1995.

EMBREY, M.P. & MOLLISON, B.G. – The unfavourable cervix and induction of labor using a cervical balloon. **J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm.**, **74**:44-8, 1967.

ESCUDERO, F. & CONTERAS, H. – A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **57**:139-43, 1997.

FARAH, L.A.; SANCHEZ-RAMOS, L.; ROSA, C.; DEL VALLE, G.O.; GAUDIER, F.L., DELKE, I. – Randomized trial of two doses of the prostaglandin E₁ analog misoprostol for labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **177**:364-72, 1997.

FARNER, K.C.; SCHWARTZ, W.J.; RAYBURN, W.F.; TURNBULL, G.A. – A cost-minimization analysis of intracervical prostaglandin E₂ for cervical ripening in an outpatient versus inpatient setting. **Clin. Ther.**, **18**:747-56, 1996.

FLETCHER, H.; MITCHELL, S.; SIMEON, D.; FREDERICK, J.; BROWN, D. – Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **100**:641-4, 1993.

- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. – Tratamento. In:
FLETECHER R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H.- **Epidemiologia
clínica: elementos essenciais**. 3^a. ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996.
p.145-73.
- FOSTER, T.G.; JACOBSON, J.D.; VALENZUELA, G.J. – Oxytocin
augmentation of labor: a comparison of 15 and 30 minute dose increment
intervals. **Obstet. Gynecol.**, **71**:147-9, 1988.
- FURUKAWA, T.A.; GUYATT, G.H.; GRIFFITH, L.E. – Can we individualize the
number needed to treat? An empirical study of summary effect measures
in meta-analyses. **Int. J. Epidemiology**, **31**:72-6, 2002.
- GARRET, W.J. – Induction of labor. **Med. J. Aust.**, **47**:929-35, 1960.
- GEMZELL-DANIELSSON, K.; MARIONS, L.; RODRIGUES, A.; SPUR, B.W.;
WONG, P.Y.K.; BYGDEMAN, M. – Comparison between oral and vaginal
administration of misoprostol on uterine contractility. **Obstet. Gynecol.**, **93**:
275-80, 1999.
- GOLDBERG, A.B.; GREENBERG, M.B.; DARNEY, P.D. – Misoprostol and
pregnancy. **N. Engl. J. Med.**, **344**:38-47, 2001.
- GREYBUSH, M.; SINGLETON, C.; ATLAS, R.O.; BALDUCCI, J.; RUST, O.A. –
Preinduction cervical ripening techniques compared. **J. Reprod. Med.**,
46:11-7, 2001.
- GUPTA, T.; VERMA, N.K.; SOOD, A.- Effects of intracervical injection of
hyaluronidase in primigravidae during labor. **J. Indian. Med. Assoc.**,
92:47-8, 1994.

GUYATT, G.H.; SACKETT, D.L.; COOK, D.J. , for the Evidence-Based Working Group. User's guides to the medical literature. II: how to use an article about therapy or prevention. A: are the results of the study valid? **JAMA**, **270**:2598-601, 1993.

HAS, R.; BATUKAN, C.; ERMIS, H.; CEVHER, E.; ARAMAN, A.; KILIC, G.; IBRAHIMOGLU, L. – Comparison of 25 and 50 microg vaginally administered misoprostol for preinduction of cervical ripening and labor induction. **Gynecol. Obstet. Invest.**, **53**:16-21, 2002.

HEMLIN, J. & MÖLLER, B. – Extraamniotic saline infusion is promising in preparing the cervix for induction of labor. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **77**:45-9, 1998.

HERTOG, C.E.C.; GROOT, A.N.J.A.; DONGEN, P.W.J. – History and use of oxytocics. **Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol.**, **94**:8-12, 2001.

HO, P.C.; NGAI, S.W.; LIU, K.L.; WONG, G.C.Y.; LEE, S.W.H. – Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, **90**:735-8, 1997.

HOFMEYR, G.J.; GÜLMEZOGLU, A.M.; ALFIREVIC, Z. – Misoprostol for induction of labour: a systematic review. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **106**:798-803, 1999.

HOFMEYR G.J. & GULMEZOGLU, A.M. – Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Cochrane review). In: **The Cochrane Library**, Issue 2. Oxford: Update Software, 2000.

HOGERZEIL, H.V.; WALKER G.J.A.; DE GOEJE, M.J. – Stability of injectable oxytocics in tropical climates. Geneva: **World Health Organization**, 1993.

- JAGANI, N.; SHULMAN, A; FLEISCHER, A; MITCHELL, J; RANDOLPH, G. – Role of the cervix in the induction of labor. **Obstet. Gynecol.**, **59**:21-6, 1982.
- KADANALI, S.; KÜÇÜKÖZKAN, T.; ZOR, N.; KUMTEPE, Y. – Comparison of labor induction with misoprostol vs. oxytocin/prostaglandin E₂ 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. – Appearance of prostaglandin-F₂-alpha in human blood during labour. **Br. Med. J.**, **4**:618-21, 1968.
- KARIM, S.M.; TRUSSELL, R.R.; PATEL, R.C.; HILLIER, K. – Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F₂-alpha-induction of labour. **Br. Med. J.**, **4**:621-3, 1968.
- KAZZI, G.M.; BOTTOMS, S.F.; ROSEN, M.G. – Efficacy and safety of Laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. **Obstet Gynecol**, **60**:440-3, 1982.
- KEIRSE, M.J.N.C.; THIERY, M.; PAREWIJCK, W. – Chronic stimulation of uterine prostaglandin synthesis during cervical ripening before the onset of labor. **Prostaglandins**, **25**:671-7, 1983.
- KEIRSE, M.J.N.C. – Prostaglandins in preinduction cervical ripening: metanalysis of worldwide clinical experience. **J. Reprod. Med.**, **38**:89-100, 1993.
- KRAMER R.L.; GILSON, G.J.; MORRISON, D.S.; MARTIN, D.; GONZALEZ, 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.
- KWON, J.S.; DAVIES, A.L.; MACKENZIE, V.P. – A comparison of oral and vaginal misoprostol for induction of labour at term: a randomized trial. **Br. J. Obstet Gynecol.**, **108**:23-6, 2001.

- LEE, E.T. – **Statistical methods for survival data analysis**. Lifetime Learning Publications, Belmont, 1980.
- LIEN, J.M.; MORGAN, M.A.; GARITE, T.J.; KENNEDY, K.A.; SASSOON, D.A.; FREEMAN, R.K. – Antepartum cervical ripening: applying prostaglandin E₂ gel in conjunction with scheduled nonstress tests in postdate pregnancies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **179**: 453-8, 1998.
- LONGLAND, P. & ROEBOTTOM, P.C. – Stability at room temperature of medicines normally recommended for cold storage. **Pharm. J.**, **288**:147-51, 1987.
- MACDONALD, D.; GRANT, A.; SHERIDAN-PEREIRA, M.; BOYLAN, P.; CHAMERS, I. – The Dublin randomized trial of intrapartum fetal heart monitoring. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **152**:524-39, 1985.
- MACER, J.; BUCHAMAN, D.; YONEKURA, M.L. – Induction of labor with prostaglandin E₂ vaginal suppositories. **Obstet. Gynecol.**, **63**:664-8, 1984.
- MACER, J.A.; MACER, C.L.; CHAN, L.S. – Elective induction versus spontaneous labor: a retrospective study of complications and outcome. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:1690-7, 1991.
- MACLENNAM, A H.; GREEN, R.C.; GRANT, P.; NICOLSON, R. – Ripening of the human cervix and induction of labor with intracervical purified porcine relaxin. **Obstet. Gynecol.**, **68**:598-601, 1986.
- MAGANN, E.F.; CHAYHAN, S.P.; NEVILS, B.G.; MACNAMARA, M.F.; KINSELLA, M.J.; MORRISON, J.C. – Management of pregnancies beyond 41 weeks gestation with an unfavorable cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **178**:1279-87, 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 analago de la PGE₁. *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.; LEÃO, E.J.; BARRETO, 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**:305-8, 1987.
- MARIANI NETO, C. – Cardiotocografia anteparto. In: NEME, B. – **Obstetrícia básica**. 2^a.ed. São Paulo, Savier, 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. *Ginec. Obstet. Atual*, **5**:21-6, 1996.
- McKENNA, D.S.; COSTA, S.W.; SAMUELS, P. – Prostaglandin E₂ cervical ripening without subsequent induction of labor. *Obstet. Gynecol.*, **94**:11-14, 1994.
- MERCER, B.; PILGRIM, P.; SIBAI, B. – Labor with continous low-dose oxytocin: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.*, **77**:659-63, 1991.
- MIRANDA, S.- **Evolução da incidência e indicações da operação cesariana no período de 1970 a 1987, Maternidade Otto Cirne, Hospital da Clínicas da UFGM**, Belo Horizonte, 1988. [Dissertação - Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais].

- MIRANDA, S; MIRANDA, G.V.; CORRÊA, M.D. – Indicações de cesariana no Hospital das Clínicas da UFMG durante duas décadas. **Rev. Bras. Ginecol. Obetet.**, **6**:511-16, 1996.
- MITCHELL, M.D.; FLINT, A.P.; BIBBY, J. – Rapid increases in plasma prostaglandin concentration after vaginal examinations and amniotomy. **Br. Med. J.**, **2**:1183-5, 1977.
- MOORE, T.R & CAYLE, J.E. – The amniotic fluid index in normal human pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **162**:1168-74, 1990.
- MORAES FILHO, O.B.; COSTA, C.F.F.; CABRAL, S.A.L.C.S. – Incidência e indicações de cesariana na Maternidade Monteiro de Morais. **ANGO**, **21**:6-8, 1998.
- MULLER, P.R.; STUBBS, T.M.; LAURENT, S.L. – A prospective randomized clinical trial comparing two oxytocin induction protocols. **Am. J. Obstet. Gyencol.**, **167**:373-81, 1992.
- NAGAI, S.W., TANG, O.S.; CHAN, Y.M.; HO, P.C. – Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. **Hum. Reprod.**, **15**:1159-62, 2000.
- NÖRDSTROM, L.; FOGELSTAM, K.; FRIDAMN, G.; LARSSON, A.; RYDHSTROEM, G. – Routine oxytocin in the third stage of labour: a placebo controlled randomised trial. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, **104**:781-6, 1997.
- NUNES, F.; RODRIGUES, R.; MEIRINHO, M. – Randomized comparison between intravaginal misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **181**:626-9, 1999.

- NWACHUKU, V.; SISON, A.; QUASHIE, C.; CHAU, A.; SZE-YA, Y. – Safety of misoprostol as a cervical ripening agent in vaginal birth after cesarean section. **Obstet. Gynecol.**, **8**:244-7, 2001.
- ONGE, R.D. & CONNORS, G.T. – Preinduction cervical ripening: a comparison of intracervical prostaglandin E₂ gel versus the Foley catheter. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **172**:687-90, 1995.
- PERRY, K.G.; LARMON, E.; MAY, W.L.; ROBINETTE, L.G.; MARTIN, R.W. – Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **178**:1333-40, 1998.
- PLAUT, M.M.; SHWARTZ, M.L.; LUBARSKY, S.L. – Uterine rupture associated with the use of misoprostol in gravid patient with a previous cesarean section. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **180**:1535-42, 1999.
- POCOCK, S. – **Clinical trials. A practical approach.** Bath, Jonh Wiley & Sons, 1983.
- ROUBEN, D. & ARIAS, F. – A randomized trial of extra-amniotic saline infusión plus intracervical Foley catheter ballon versus prostaglandin E₂ vaginal gel for ripening the cervix and inducing labor in patients with unfavorable cervices. **Obstet. Gynecol.**, **82**:290-4, 1993.
- RAYBURN W.F.; GOSEN, R.; RAMADEI, C.; WOODS, R.; SCOTT, J. – Outpatient cervical ripening with prostaglandin E₂ gel in uncomplicated postdate pregnancies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **158**:1417-23, 1988.
- RAYBURN, W.F.; WAPNER, R.J.; BARRS, V.A.; SPITZBERG, E.; MOLINA, R.D.; MANDSAGER, N. – An intravaginal controlled-release prostaglandin E₂ pessary for cervical ripening and initiation of labor at term. **Obstet. Gynecol.**, **79**:374-9, 1992.

ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES LIMITED. **The role of prostaglandin in Labor.** London, 1985.

SAHIN, H.G.; SAHIN, H.A.; SURUCU, R.; GUVERCINCI, M. – A study of intravaginal misoprotol for induction of labor in toxemia of pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **75**:3-9, 2001.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A.M.; DEL VALLE, G.O.; DELKE, I.; SCHROEDER, P. – Labor induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.*, **81**:332-6, 1993.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A.M.; WEARS, R.L.; DELK, I.; GAUDIER, F.L. – Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, **89**:633-42, 1997.

SANCHEZ-RAMOS, L.; PETERSON, D.E.; DELKE, I.; GAUDIER, F.L.; KAUNITZ, A.M. – Labor induction with prostaglandin E₁ misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. *Obstet. Gynecol.*, **91**:401-5, 1998.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A.M.; DELKE, I. – Labor induction with 25 µg versus 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, **99**:145-51, 2002.

SANDOZ. Obstetric Preparations. **Sandoz Ltda.** Basle, Switzerland, 1982.

SCISCIONE, A.C.; MCCULLOUGH, H.; MANLEY, J.S.; SHLOSSMAN, P.A.; POLLOCK, M.; GARRETT, H.C. – A prospective randomized comparison of Foley catheter insertion versus intracervical prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **180**:55-9, 1999.

- SCISCIONE, A.C.; NGUYEN, L.; MANLEY, J.; POLLOCK, M.S.N.; MAAS, B.B.S.N.; COLOMORGEN, G. – A randomized comparison of transcervical Foley catheter to intravaginal misoprostol for preinduction cervical ripening. ***Obstet. Gynecol.*, 97:603-7, 2001a.**
- SCISCIONE, A.C.; MUENCH, M.; POLLOCK, M.; JENKINS, T.M.; TILDON-BURTON, J.; COLMORGEN, C. – Transcervical Foley catheter for preinduction cervical ripening in an outpatient versus inpatient setting. ***Obstet. Gynecol.*, 98:751-6, 2001b.**
- SEITCHIK, J.; AMICO, J.; ROBINSON, A.G.; CASTILLO, M. – Oxytocin augmentation of disfunctional labor. Oxytocin pharmacokinetics. ***Am J Obstet Gynecol*, 150:225-8, 1984.**
- SINGH, K.; FONG, Y.F.; PRASAD, R.N.; DONG, F. – Does an acidic medium enhance the efficacy of vaginal misoprostol for pre-abortion cervical priming? ***Hum. Reprod.*, 14:1635-7, 1999.**
- SHETTY, A.; DANIELIAN, P.; TEMPLETON, A. – A comparison of oral and vaginal misoprostol tablets and induction of labour at term. ***Br. J. Obstet. and Gynecol.*, 108:238-43, 2001.**
- SHETTY, A.; DANIELIAN, P.; TEMPLETON, A. – Sublingual misoprostol for the induction of labor at term. ***Am. J. Obstet. Gynecol.*, 186:72-6, 2002.**
- SMITH, C.V; RAYBURN, W.F; MILLER, A.M. – Intravaginal prostaglandin E₂ for cervical ripening and initiation of labor: comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary. ***J. Reprod. Med.*, 39:332-6, 1994.**
- STAIN, A.J.; LEVENO, K.J.; SHERMAN, M.L.; MCINTIRE, D.D. – Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. ***Am. J. Obstet Gyencol.*, 166:1260-1, 1992.**

- STITELY, M.L.; BROWNING, J.; FOWLER, M.; GENDRON, R.T.; GHERMAN, R.B. – Outpatient cervical ripening with intravaginal misoprostol. **Obstet. Gynecol.**, **96**:684-8, 2000.
- SURITA, F.G.C. – **Misoprostol versus laminaria no preparo cervical em gestações com óbito fetal**. Campinas, 1996 [Dissertação- Mestrado – Universidade Estadual de Campinas].
- SURITA, F.G.C. – **Hialuronidase versus sonda Foley para o preparo cervical em gestações com indicação de indução de parto**. Campinas, 2002 [Tese - Doutorado – Universidade Estadual de Campinas].
- TANG, O.S.; SHWEER, H.; SEYBERTH, H.W.; LEE, W.H.; HO, P.C. – Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. **Hum. Reprod.**, **17**:332-6, 2002.
- THEIRY, M. – Preinduction cervical ripening. **Obstet. Gynecol. Ann.**, **12**:103-6, 1983.
- THEOBALD, G.W.; GRAHAM, A.; CAMPBELL, J.; GANGE, P.D.; DRISCOLL, W.J. – The use of posterior pituitary extract in physiologic amounts in Obstetrics: a preliminary report. **Br. Med. J.**, **2**:123-7, 1948.
- TOPPOZADA, M.K.; ANWAR, M.Y.N.; HASSAN, H.A.; EL-GAZAERLY, W.S. – Oral or vaginal misoprostol for induction of labour. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **56**:135-9, 1997.
- UPADHYAYA, N.B.; CHILDS, K.D.; NEIGER, R.; CAUDLE, M.R. – Ambulatory cervical ripening in term pregnancy. **J. Reprod. Med.**, **44**:363-6, 1999.
- VARAKLIS, K.; GUMINA, R.; STUBBLEFIELD, P.G. – Randomized controlled trial of vaginal misoprostol and prostaglandin E₂ gel for induction of labor at term. **Obstet. Gynecol.**, **86**:541-4, 1995.

- VENGALIL, S.R.; GUINN, D.A.; OLABI, N.F.; BURD, L.I.; OWEN, J. – A randomized trial of misoprostol and extra-amniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. ***Obstet. Gynecol.***, **91**:774-9, 1998.
- VIGGIANO, M.G.; SILVA, L.C.; FILISSINO, M.A.; BARBOSA, W. – Cesariana – incidência, indicação e morbimortalidade materno-fetal durante 10 anos na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes. ***J. Bras. Ginecol.***, **93**:165-70, 1983.
- WALKER, G.J.A.; HOGERZEIL, H.V.; HILLGREN, U. – Potency of ergometrine in tropical countries. ***Lancet***, **33**, 1988.
- WILSON, P.D. – A comparasion of four methods of ripening the unfavorable cervix. ***Br. J. Obstet. Gynecol.***, **85**:941-4, 1978.
- WINDRIM, R.; BENNETT, K.; MUNDLE, W.; YOUNG, D.C. – Oral administration of misoprostol for labor induction: a randomized controlled trial. ***Obstet. Gynecol.***, **89**:392-397, 1997.
- WING, D.A.; JONES, M.M.; RAHALL, A. GOODWIN, T.M.; PAUL, R.H. – A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening and labor induction. ***Am. J. Obstet. Gynecol.***, **172**:804-10, 1995a.
- WING, D.A.; RAHALL, A.; JONES, M.M.; GOODWIN, 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-OMPHORY, 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.; 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.*, 180:1155-9, 1999.**
- WING, D.A.; PARK, M.R.; PAUL, R.H. – A randomized comparison of oral and intravaginal misoprostol for labor induction. ***Obstet. Gynecol.*, 95:905-8, 2000.**
- WITTER, F.R.; ROCCO, L.E.; JOHNSON, T.R.B. – A randomized trial of prostaglandin E₂ in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term. ***Am. J. Obstet. Gynecol.*, 166:830-4, 1992.**
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – Prevention prolonged labour: **a practical guide. The partograph. Unpublished document.** WHO/FHE / MSM / 93.8 / 9 / 10 / 11. Geneva. World Health Organization, 1993a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – **WHO Guidelines for Good Clinical Practice for Trial on Pharmaceutical Products.** Division of Drug Management & Policies. November, 1993b. 46p.
- YEAST, J.D.; JONES, A.; POSKIN, M. – Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. ***Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180:628-33, 1999.**
- ZIEMAN, M; FONG, S.K.; BENOWITZ, N.L.; BANSKTER, D.; DARNEY, P.D. – Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. ***Obstet. Gynecol.*, 90:88-92, 1997.**

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^aed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98.

9. Anexos

9.1. Anexo 1- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

MISOPROSTOL E SONDA FOLEY NA INDUÇÃO DO PARTO

Eu _____, abaixo-assinada, concordo em participar voluntariamente do estudo sobre indução do parto. Sei que há indicação de interromper minha gravidez por motivo de ser considerada de risco, e que minha participação consiste em usar um comprimido ou uma sonda, ambos colocados pela vagina, com objetivo de provocar o início do trabalho de parto. Fui informada de que a decisão do uso do comprimido ou da sonda dependerá de um sorteio. Também estou ciente que caso seja sorteada no grupo do comprimido, este comprimido será colocado pela vagina de 6 em 6 horas até no máximo de 4 vezes. Caso contrário, eu sendo sorteada para o outro grupo, a sonda que será colocada em mim através da vagina, poderá permanecer no máximo por 24 horas. Também fui informada de que meus dados pessoais serão mantidos em sigilo pelo pesquisador e que, caso não queira participar, isso em nada prejudicará meu atendimento médico, sendo nesses casos utilizada a técnica habitual do soro com ocitocina. Finalmente, fui esclarecida da possibilidade de ocorrer excesso de contrações ou desconforto devido ao uso tanto da sonda como do comprimido. Para qualquer esclarecimento poderei procurar o Dr. Olímpio Barbosa de Moraes Filho, na Enfermaria de Alto Risco, das 8 às 12 horas, ou através do telefone: 99753180.

DATA: ____/____/____

ASSINATURA DA MULHER: _____

ASSINATURA DO RESPONSÁVEL LEGAL: _____

ASSINATURA E CARIMBO DO MÉDICO: _____

9.2. Anexo 2 - Formulário

RANDOMIZAÇÃO N°.: ____

GRUPO: 1- MISOPROSTOL 2- SONDA FOLEY E OCITOCINA

DATA DE ADMISSÃO: ____/____/____

DADOS PESSOAIS

NOME: _____

ENDEREÇO:

RUA: _____ N°. _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CEP: _____ FONE: _____

RECADO: _____ COM QUEM: _____ REGISTRO: _____

SEÇÃO 1 – CARACTERÍSTICAS DA MULHER

- Idade

- A senhora sabe ler? ☐ (1)SIM (2) NÃO PASSE A 1.4

- Último ano (série) de estudos que completou

- Cor da mulher: ☐ (1) Branca (2) Parda (3) Negra

- Estado marital ☐ (1) sem companheiro (2) com companheiro

- GESTA PARA ABORTO

- Idade Gestacional: dias

- Peso: Kg

- Altura: cm

- Patologia clínica materna principal: ☐

(1) Hipertensão

(3) Cardiopatia

(5) Outra. Qual? _____

(2) Diabetes

(4) Nefropatia

(9) Ausente

- Doença Obstétrica atual principal: ☐

(1) Pré-eclâmpsia

(3) Diabetes

(5) Outra. Qual? _____

(2) DHEG superposta

(4) Pós-datismo

(9) Ausente

I. 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.

1.11 -T.A. ☐☐☐X☐☐☐ ☐ (1)TAD<90 (2) TAD≥90

SEÇÃO 2 – DIAGNÓSTICO

2.1 Indicação da indução: _____ ☐

2.2 Altura do fundo uterino: ☐☐cm

2.3 Índice de Bishop inicial: ☐

Variáveis	0	1	2	3
Dilatação (cm)	0	2	3-4	≥5
Apagamento (%)	0-30	40-50	60-70	≥80
Consistência	duro	médio	mole	
Posição	posterior	central	anterior	
Descida da apresentação	-3	-2	-1,0	+1,+2

SEÇÃO – INDUÇÃO - PARTO

3.1 Falha de indução: ☐ (1) SIM (2) NÃO **PASSE 3.6**

3.2 Período de latência: ☐☐☐min

3.3 Interrupção da indução: ☐ (4) Não
 (1) Hiperestimulação, Taquissístolia ou hipersístolia
 (2) Hipóxia fetal (3) Outro. Qual? _____

3.4 Duração do trabalho de parto: ☐☐☐ minutos

3.5 Alterações do tônus uterino: ☐
 (1) taquissístolia (2) hipersístolia
 (3) hiperestimulação (4) nenhuma

3.6 Efeitos colaterais: ☐
 (1) náusea (2) vômito
 (3) hipertemia (4) hipotensão
 (5) hipertensão (6) Nenhum
 (7) calafrio (8) Outros. Qual? _____

3.7 Hipóxia fetal: ☐ (1) SIM (2) NÃO **PASSE 3.9**

- 3.8 Diagnóstico da hipóxia fetal: ☐ (1) mecônio (2) frequência cardíaca (3) ambos
- 3.9 Suplementação com ocitocina: ☐ (1) SIM (2) NÃO
- 3.10 Amniotomia: ☐ (1) SIM (2) NÃO
- 3.11 Tipo de parto: ☐ (1) Normal (2) Cesárea (3) Fórcepe
- 3.12 Indicação principal do parto cirúrgico: ☐
Qual: _____
- 3.13 Anestesia: ☐
(1) local (2) bloqueio pudendo
(3) raqui (4) peridural simples
(5) peridural contínua (6) geral (7) Não
- 3.14 Intercorrências no parto: ☐
(1) SIM (2) NÃO QUAL? _____
- 3.15- Intercorrências no puerpério: ☐
(1) SIM (2) NÃO QUAL? _____

SEÇÃO 4 – RECÉM-NASCIDO

- 4.1 Sexo do R.N.: ☐ (1) masculino (2) feminino
- 4.2 Peso do R.N.: g
- 4.3 Índice de Apgar de 1º minuto:
- 4.4 Índice de Apgar de 5º minuto:
- 4.5 Capurro: semanas
- 4.6 Classificação do R.N.: ☐ (1) pré-termo (2) termo (3) pós-termo
- 4.7 Peso do RN: g
- 4.8 Relação peso e idade gestacional: ☐ (1) PIG (2) AIG (3) GIG
- 4.9 Infecção perinatal: ☐ (1) SIM (2) NÃO
- 4.10 Óbito neonatal: ☐ (1) Sim, causa: _____
(2) Não
- 4.11 Tempo de internamento do RN (dias)

FIM

9.3. Anexo 3 – Aprovação do projeto de pesquisa pelo CONEP



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 1174/2000

Processo nº 25000.025930/2000-22 Registro CONEP=1722
Projeto de Pesquisa: "Um estudo randomizado comparando Misoprostol e Sonda Foley na indução do parto a termo"
Pesquisador Responsável: Dr. Olimpio Barbosa de Moraes Filho
Instituição: Universidade de Pernambuco / UPE
Área Temática Especial: Novos Procedimentos ...

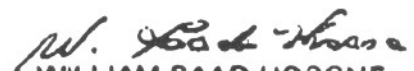
Ao se proceder à análise das respostas ao parecer CONEP nº 935/2000, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a) Foram atendidas as solicitações do referido parecer
- b) O projeto atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS 196/96, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- c) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação : Projeto aprovado.

Brasília, 21 de dezembro de 2000.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP-MS

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

9.4. Anexo 4 – Ocorrência de parto vaginal em função da duração total para o sucesso da indução, segundo método de indução

Tempo Total (em horas)	Misoprostal			Sonda Foley + Ocitocina		
	n	%	% A	n	%	% acumul.
6	2	2,3	2,3	0	0,0	0,0
7	1	1,1	3,4	0	0,0	0,0
8	3	3,4	6,9	2	2,6	2,6
9	7	8,0	14,9	1	1,3	3,9
10	4	4,6	19,5	4	5,2	9,1
11	8	9,2	28,7	1	1,3	10,4
12	6	6,9	35,6	1	1,3	11,7
13	4	4,6	40,2	4	5,2	16,9
14	5	5,7	46,0	1	1,3	18,2
15	5	5,7	51,7	5	6,5	24,7
16	1	1,1	52,9	3	3,9	28,6
17	2	2,3	55,2	7	9,1	37,7
18	3	3,4	58,6	3	3,9	41,6
19	5	5,7	64,4	6	7,8	49,4
20	2	2,3	66,7	7	9,1	58,4
21	4	4,6	71,3	3	3,9	62,3
22	2	2,3	73,6	9	11,7	74,0
23	3	3,4	77,0	4	5,2	79,2
24	2	2,3	79,3	3	3,9	83,1
25	2	2,3	81,6	1	1,3	84,4
26	3	3,4	85,1	2	2,6	87,0
27	3	3,4	88,5	0	0,0	87,0
28	1	1,1	89,7	1	1,3	88,3
29	2	2,3	92,0	0	0,0	88,3
30	1	1,1	93,1	0	0,0	88,3
31	1	1,1	94,3	4	5,2	93,5
32	2	2,3	96,6	1	1,3	94,8
33	1	1,1	97,7	0	0,0	94,8
34	1	1,1	98,9	0	0,0	94,8
35	0	0,0	98,9	0	0,0	94,8
36	1	1,1	100,0	0	0,0	94,8
37	0	0,0	100,0	1	1,3	96,1
38	0	0,0	100,0	1	1,3	97,4
39	0	0,0	100,0	0	0,0	97,4
40	0	0,0	100,0	0	0,0	97,4
41	0	0,0	100,0	0	0,0	97,4
42	0	0,0	100,0	0	0,0	97,4
43	0	0,0	100,0	0	0,0	97,4
44	0	0,0	100,0	0	0,0	97,4
45	0	0,0	100,0	1	1,3	98,7
46	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
47	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
48	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
49	0	0,0	100,0	1	1,3	100,0
Total	87	100,0	-	77	100,0	-

KS = < 0,01

Distância máxima: 14 horas

Wilcoxon p = 0,01