

RICARDO PORTO TEDESCO

**EFETIVIDADE DE DUAS APRESENTAÇÕES E DUAS
DOSAGENS DO MISOPROSTOL POR VIA VAGINAL,
PARA PREPARO CERVICAL E INDUÇÃO DO PARTO**

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti
CO-ORIENTADORES: Prof. Dr. Aníbal Faúndes
Prof. Dr. Nelson L. Maia Filho

UNICAMP
2002

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

RICARDO PORTO TEDESCO

**EFETIVIDADE DE DUAS APRESENTAÇÕES E DUAS
DOSAGENS DO MISOPROSTOL POR VIA VAGINAL,
PARA PREPARO CERVICAL E 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-ORIENTADORES: Prof. Dr. Aníbal Faúndes
Prof. Dr. Nelson L. Maia Filho

UNICAMP
2002

UNIDADE 80
Nº CHAMADA TI UNICAMP
T228e
V _____ EX _____
TOMBO BC/ 51304
PROC 16.837/02
C _____ DX _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA 24/10/02
Nº CPD _____

CM00175697-2

BIB ID 265435

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

T228e

Tedesco, Ricardo Porto

Efetividade de duas apresentações e duas dosagens do misoprostol por via vaginal, para preparo cervical e indução do parto / Ricardo Porto Tedesco. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientadores: José Guilherme Cecatti, Aníbal Faúndes, Nelson Lourenço Maia Filho

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Prostaglandinas. 2. Trabalho de parto induzido. 3. Perinatologia. 4. Saúde-materno-infantil. I. José Guilherme Cecatti. II. Aníbal Faúndes. III. Nelson Lourenço Maia Filho. IV. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: RICARDO PORTO TEDESCO

Orientador: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI

Co-orientadores: Prof. Dr. ANÍBAL FAÚNDES

Prof. Dr. NELSON LOURENÇO MAIA FILHO

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

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

Data: 30 / 08 / 02

200250005

Este estudo foi desenvolvido com o apoio financeiro da FAPESP, através de uma bolsa de doutorado (Processo 98/16467-3)

Dedico este estudo...

... aos meus queridos pais.

*... aos meus amados filhos, Guilherme e Luísa que,
mesmo sem saberem,
foram meus grandes motivadores.*

... à Maria Augusta, meu amor.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pela sua imprescindível participação, sempre esclarecedora, incentivadora e amiga, que personifica a imagem de um verdadeiro professor.

Ao Prof. Dr. Nelson Lourenço Maia Filho, meu mestre e amigo, a quem tento me espelhar como médico, professor e pessoa.

À Profa. Dra. Lenir Mathias, pelo grande exemplo de educadora, e por sempre me oferecer condições para o meu crescimento profissional.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, quem muito admiro, pela oportunidade de concretizar este trabalho.

À Profa. Dra. Helaine Maria Besteti Pires Milanez, pela grande ajuda na coleta de dados.

Ao Prof. Marcos Eberlin, pelo reconhecido empenho demonstrado na tentativa de tornar possível o projeto inicialmente proposto, o qual foi fundamental para a concretização deste estudo.

À Diretoria Clínica do Hospital de Caridade São Vicente de Paulo, por possibilitar parte da coleta dos dados.

A todos os profissionais atuantes nos três centros participantes do estudo, que direta ou indiretamente contribuíram para a sua finalização.

À FAPESP, pelo financiamento da bolsa de doutorado que permitiu o desenvolvimento do estudo.

À Gislaine A. F. Carvasan e ao Edson Zangiaconi Martinez pelo apoio na análise estatística.

À Sra. Conceição Aparecida Silva Santos e demais funcionários da Área de Obstetrícia do CAISM, pela atenção e carinho a mim dispensados.

À Sra. Sueli Chaves, pela cuidadosa revisão bibliográfica e à Sra. Fernanda Atibaia Fraguas, pela primorosa editoração.

À Sra. Margarete Amado de Souza Donadon, pela forma sempre eficiente e carinhosa com que me atendeu.

Ao Laboratório Hebron, na pessoa do Sr. Avaniel Marinho da Silva, pelo fornecimento da medicação Prostokos®.

À Almaderma, na pessoa do Sr. Maurício Gaspari Pupo, pela manipulação dos comprimidos de misoprostol.

À todas as gestantes que, vencendo todos os medos e inseguranças, nos creditaram confiança através de suas imprescindíveis participações

Sumário

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	23
2. OBJETIVOS.....	45
2.1. OBJETIVO GERAL.....	45
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
3. SUJEITOS E MÉTODO.....	47
3.1. DESENHO DO ESTUDO.....	47
3.2. TAMANHO AMOSTRAL.....	47
3.3. CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA A SELEÇÃO DOS SUJEITOS.....	48
3.4. VARIÁVEIS.....	52
3.5. TÉCNICAS, TESTES E EXAMES.....	57
3.6. INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS.....	58
3.7. COLETA DE DADOS.....	59
3.8. ACOMPANHAMENTO DOS SUJEITOS.....	59
3.9. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO.....	60
3.10. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	60
3.11. ASPECTOS ÉTICOS.....	62
4. RESULTADOS.....	65
4.1. RESULTADOS REFERENTES ÀS DIFERENTES APRESENTAÇÕES DO MISOPROSTOL.....	65
4.2. RESULTADOS REFERENTES ÀS DIFERENTES DOSAGENS DO MISOPROSTOL.....	81
5. DISCUSSÃO.....	87
6. CONCLUSÕES.....	103
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	105
8. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	121
9. ANEXOS.....	123

Índice de Tabelas e Figuras

Tabela 1	Distribuição porcentual das gestantes por indicação da indução do parto, segundo apresentação do misoprostol	66
Tabela 2	Distribuição porcentual da idade das gestantes, segundo apresentação do misoprostol	67
Tabela 3	Distribuição porcentual da paridade das gestantes, segundo apresentação do misoprostol	67
Tabela 4	Distribuição porcentual do índice de Bishop inicial das gestantes, segundo apresentação do misoprostol	68
Tabela 5	Distribuição porcentual da idade gestacional pediátrica (Capurro), segundo apresentação do misoprostol	69
Tabela 6	Distribuição porcentual do peso do RN, segundo apresentação do misoprostol	70
Tabela 7	Resultados de algumas variáveis de controle entre as gestantes, segundo apresentação do misoprostol	71
Tabela 8	Distribuição porcentual do tipo de parto, segundo apresentação do misoprostol	72
Tabela 9	Distribuição porcentual das gestantes por necessidade de ocitocina suplementar, segundo apresentação do misoprostol	72
Tabela 10	Alterações fetais e da contratilidade uterina, segundo apresentação do misoprostol	73
Tabela 11	Distribuição porcentual do índice de Apgar de 1º e 5º minutos, segundo apresentação do misoprostol	74
Tabela 12	Resultados perinatais, segundo apresentação do misoprostol	75
Tabela 13	Efeitos secundários maternos, segundo apresentação do misoprostol	76
Tabela 14	Risco relativo estimado pela RR e IC95% dos principais resultados, segundo apresentação do misoprostol	77
Tabela 15	Média dos valores dos tempos de preparo cervical e até o parto, segundo apresentação do misoprostol	78
Tabela 16	Valores das variáveis de controle, segundo dosagem do misoprostol	81
Tabela 17	Média e desvio padrão dos valores referentes a algumas variáveis dependentes, Segundo dosagem do misoprostol	82

Tabela 18	Valores de algumas variáveis dependentes, segundo dosagem do misoprostol	83
Figura 1	Diferentes apresentações de misoprostol. a) comprimidos vaginais de Prostokos®, b) Cytotec®, c) cápsulas com misoprostol manipulado	50
Figura 2	Porcentagem acumulada de casos que atingiram $IB \geq 6$ em função do tempo a partir do início da indução e da apresentação do misoprostol	79
Figura 3	Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo total a partir do início do preparo e indução, segundo apresentação do misoprostol	80
Figura 4	Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo total a partir do início do preparo e indução, segundo dosagem do misoprostol	84

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

®	Marca registrada
χ^2	Qui quadrado
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CTG	Cardiotocografia
EPI. INFO	Epidemiology Information
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
IB	Índice de Bishop
IC 95%	Intervalo de Confiança a 95%
mU	Miliunidades
MW	Teste de Mann Whitney
n	Número de casos
NS	Não significativo
p	Valor de significância estatística
PGE ₁	Prostaglandina E ₁
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PGF ₂ α	Prostaglandina F ₂ α

RCIU	Restrição do Crescimento Intra-Uterino
RN	Recém-nascido
RR	Razão de Risco
t	Teste t de Student
UNESP	Universidade do Estado de São Paulo
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
μg	Micrograma

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e segurança do misoprostol, em duas diferentes apresentações, comprimidos vaginais de 25µg, fabricados no Brasil com o nome de Prostokos®, e 1/8 de comprimido oral de 200µg (Cytotec®) também administrado por via vaginal, e em duas diferentes dosagens (12,5µg e 25µg), administradas por via vaginal, para preparo cervical e indução do parto em gestações de termo com indicação de antecipação do parto. Trata-se, no primeiro caso, de um ensaio clínico aleatorizado, não cego, incluindo 120 gestantes tratadas com uma das duas diferentes apresentações e, no segundo caso, de um estudo piloto, ensaio clínico controlado aleatorizado não cego, incluindo 40 gestantes tratadas com uma das duas diferentes dosagens de misoprostol. As variáveis independentes foram a forma de apresentação e a dose de misoprostol administrada. As principais variáveis dependentes foram tipo de parto, necessidade de complementação com ocitocina, tempo entre o início da indução e o parto, complicações perinatais e efeitos maternos adversos. As principais variáveis de controle foram idade materna, idade gestacional, nível de escolaridade, paridade, cor e estado do

colo uterino no início da indução. Na análise dos dados foram utilizados os testes t de Student, Mann-Whitney, χ^2 , exato de Fisher, Wilcoxon e Kolmogorov-Smirnof, além de análise de sobrevivência. Os resultados deste estudo mostraram que os comprimidos vaginais de Prostokos® tiveram a mesma efetividade e segurança do que a fração dose-equivalente do comprimido de Cytotec®, e que a utilização de doses de 12,5µg não foram mais vantajosas do que a utilização de doses de 25µg, para preparo cervical e indução do parto.

Summary

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness and safety of misoprostol in two different presentations – vaginal tablets of 25µg produced in Brazil with the trade mark Prostokos® and 1/8 of the oral tablet of 200µg (Cytotec®) also vaginally administered, and in two different doses (12,5µg and 25µg), for cervical ripening and labor induction of term pregnancies with indication of interruption. For the first case, a randomized controlled not blind clinical trial including 120 pregnant women that received one of the two presentations was performed and, for the second case, a pilot randomized controlled not blind clinical trial including 40 pregnant women that received one of the two different doses of misoprostol was also performed. The independent variables were presentation and dose of misoprostol administered. The main dependent variables were type of delivery, need of oxytocin augmentation, time between the beginning of the induction and delivery, perinatal complications and maternal side effects. The main control variables were maternal age, gestational age, schooling, parity, skin color and condition of the cervix at the beginning of the induction. Student's t, Mann-Whitney, χ^2 , exact of Fisher, Wilcoxon and

Kolmogorov-Smirnov tests and also the survival analysis were used for the data analysis. The results of these two trials showed that the vaginal tablets of Prostokos® had the same effectiveness and safety of the dose-equivalent fraction of the tablet of Cytotec®, and that the use of 12,5µg doses was not more advantageous than the use of 25µg doses for cervix ripening and labor induction.

1. Introdução

Nos últimos anos, novos recursos diagnósticos vêm propiciando o reconhecimento mais precoce e preciso de condições clínicas que podem deteriorar o prognóstico materno e perinatal.

Por esse motivo, muitas são as situações em que se deseja o parto antes que ele inicie espontaneamente. Esta antecipação pode, por um lado, permitir a adoção de medidas terapêuticas neonatais em momento mais oportuno, bem como possibilitar a instituição de um tratamento materno mais eficaz. Por outro lado, pode também estar associada a eventuais iatrogenias.

Para o conceito são maiores os riscos de prematuridade e baixo peso ao nascer (MAGOWAN et al., 1998). O principal prejuízo materno é o aumento na incidência de cesárea, seja pela maior frequência com que se realizam as cesáreas eletivas, seja por tentativas fracassadas de indução do trabalho de parto. Salvo em situações precisas e especiais, quando complicações clínicas ou obstétricas assim exigem, a cesárea eletiva é procedimento que deve ser evitado, pois contribui para o aumento global das taxas de cesárea e apresenta morbidade significativamente maior quando

comparada ao parto vaginal e à cesárea intra-parto (SHEARER, 1993). Dificuldade na extração fetal, maior risco de hemorragia intra-operatória (segmento inferior não completamente formado, com possibilidade de prolongamento das extremidades da histerotomia) e maior necessidade de realização de histerectomia puerperal associam-se com mais frequência à cesárea eletiva (MOZURKEWICH & HUTTON, 2000). São também complicações que podem estar relacionadas à postura ativa de indução do trabalho de parto, seu prolongamento e a hiperatividade uterina, com maior risco de hipóxia fetal (SANCHEZ-RAMOS, KAUNITZ, CONNOR, 1992).

De grande importância é o fato de que essas complicações são observadas, com frequência significativamente maior, nas gestantes que apresentam o colo uterino imaturo, isto é, longo, posterior, fechado e de consistência firme, portanto, em condições desfavoráveis à indução. Nesses casos, a indução do trabalho de parto tem menor probabilidade de resultar em um parto vaginal (SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ, 2000).

Nos últimos anos, o percentual de partos induzidos nos Estados Unidos da América cresceu de 9% para 18% (STUBBS, 2000), fato que confirma o real interesse por essa conduta mais ativa frente ao trabalho de parto. Não existem dados precisos no Brasil, mas estima-se que reais induções do trabalho de parto sejam feitas apenas em uma pequena proporção de gestantes, quase todas atendidas nos hospitais universitários ou naqueles pertencentes à rede pública.

As principais indicações de indução do parto são representadas pelas síndromes hipertensivas, distúrbios metabólicos, em especial o Diabetes Melitus, RCIU, oligoâmnio, malformações congênitas, colagenoses com insuficiência placentária, amniorrexe prematura e gestações prolongadas (KATZ et al., 2000; BRASIL, 2001b; AQUINO & CECATTI, 2002; SURITA et al., 2002). O término da gestação também é desejado nas situações que cursam com o óbito do conceito, tenha este ocorrido na primeira metade da gestação, caracterizando o abortamento retido, ou mais tardiamente (WING, 2000; CECATTI & PARPINELLI, 2001). Existem ainda as situações onde o parto é induzido por conveniências sociais, da gestante ou do obstetra (ALFIREVIC, HOWARTH, GAUSSMANN, 2000; DUBLIN et al., 2000).

Como em muitas situações clínicas a vitalidade do conceito depende da sua não permanência dentro do útero (ABRAMOVICI et al., 1999) procura-se minimizar, então, os riscos associados à indução do trabalho de parto.

A literatura tem mostrado, ao longo dos anos, as várias opções utilizadas na tentativa de obter, artificialmente, atividade uterina de trabalho de parto, procurando, desta forma, manter a via vaginal como de eleição para o término da gestação. Foram, e ainda são, muito utilizadas manobras mecânicas como o descolamento digital das membranas na região do polo inferior do ovo e a rotura artificial das mesmas, com o fim de desencadear o trabalho de parto (HOFMEYR, 1998; FOONG et al., 2000; BOULVAIN, STAN, IRION, 2002a; BOULVAIN et al., 2002b; BRICKER & LUCKAS, 2002). Porém, somente em

1954, quando ¹VICENT DU VIGNEAUD et al. sintetizaram a ocitocina, e principalmente em 1955, quando um laboratório iniciou sua comercialização, a indução do trabalho de parto pôde se tornar procedimento de rotina na prática obstétrica (HERTOG, GROOT, DONGEN, 2001).

Através dos resultados obtidos pelos clássicos trabalhos de CALDEYRO-BARCIA (1962) com a sua utilização endovenosa contínua, em doses adequadas, com criterioso monitoramento clínico da parturiente, as contrações de trabalho de parto puderam ser seguramente atingidas, especialmente ao final do terceiro trimestre, época em que o útero exibe maior sensibilidade à estimulação pela ocitocina (FUCHS et al., 1995).

Em casos onde o colo uterino já apresenta modificações premonitórias de trabalho de parto, parece não haver dúvidas quanto à melhor forma de se obterem contrações uterinas eficientes. A rápida resposta terapêutica, bem como seu efeito fugaz e não cumulativo, associados à segurança, ao baixo custo e à sua ampla disponibilidade, tornam a ocitocina a melhor opção medicamentosa nestas situações (STUBBS, 2000; KELLY & TAN, 2002).

A literatura sobre o uso da ocitocina como agente estimulador de contrações uterinas para o desencadeamento do trabalho de parto, ou ainda para a condução do mesmo, é extensa (SATIN et al., 1992; STUBBS, 2000; HERTOGET al., 2001). A grande maioria dos estudos confirma o inestimável

¹VICENT DU VIGNEAUD et al., 1954 apud HERTOGET al., 2001. – History and use of oxytocics. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 94:8-12, 2001.

auxílio que esta substância oferece à assistência obstétrica. Seu uso, amplamente difundido em diversos países há várias décadas, possibilitou o conhecimento preciso do seu comportamento no organismo materno, permitindo que se definissem as indicações e as contra-indicações à sua utilização, se estabelecessem as doses adequadas e se elegesse a via endovenosa como a melhor via de administração na assistência ao trabalho de parto (HERTOG et al., 2001).

O tempo decorrente entre o início da infusão endovenosa e o surgimento de níveis plasmáticos efetivos de ocitocina é de aproximadamente 30 minutos. O período necessário para que o útero responda à estimulação pela ocitocina é de 15 a 60 minutos (ORHUE, 1994). Riscos maternos e fetais podem ocorrer com a sua administração em doses excessivas, seja pela alta concentração de infusão, conhecida como administração em bolus, seja pela diminuição do intervalo entre doses sucessivas. A hipercontratilidade uterina resultante pode ocasionar, desde discretas alterações no traçado da monitorização cardíaca fetal, até severa hipóxia fetal, com probabilidade de óbito, além do risco de rotura uterina, com conseqüente hemorragia feto-materna. Além disso, sobredoses de ocitocina podem ocasionar hipotensão materna severa, bem como intoxicação hídrica com quadro de convulsões, coma e morte (COHEN & FRIEDMAN, 1983; STUBBS, 2000). Felizmente, essas situações são excepcionais na prática obstétrica exercida dentro de preceitos assistenciais mínimos.

Com base nestas evidências, o que se recomenda atualmente é a utilização endovenosa de ocitocina, com doses iniciais de 0,5 a 1mU/min, incrementos de 1 a 2mU/min. e máximo de 6mU/min, em intervalos de 30 minutos, e dose máxima que não ultrapasse 20mU/min., associada à assistência criteriosa à parturiente durante todo o trabalho de parto (ACOG, 1995).

Porém, o excelente desempenho da ocitocina como indutora do parto restringe-se, com frequência, às situações onde o colo uterino já tenha sofrido as alterações premonitórias do trabalho de parto. Seu efeito sobre a maturação do colo uterino é inexistente ou insatisfatório, na grande maioria das vezes (SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ, 2000; HOFMEYR & GULMEZOGLU, 2002). Provavelmente, este seja o fator responsável pelas altas taxas de insucesso, observadas quando se tenta a indução do trabalho de parto com a ocitocina em gestantes com o colo imaturo (STUBBS, 2000).

A contração uterina repetida, em resposta à estimulação pela ocitocina exógena, provoca, lentamente, modificações anatômicas do colo uterino que resultam na sua dilatação, imitando o mecanismo do trabalho de parto normal. Estando o colo uterino muito imaturo, faz-se necessária grande quantidade de contrações uterinas para se obter o seu apagamento e maturação, antes do início propriamente da cérvico-dilatação. Assim, aumenta-se o risco de fracasso porque não se consegue que o parto ocorra dentro do tempo adequado às necessidades obstétricas exigidas.

O reconhecimento de alguns dos complexos mecanismos bioquímicos intimamente associados ao trabalho de parto, nas suas diferentes fases, esclarece, de certa forma, a razão pela qual a ocitocina, geralmente, não atua eficazmente como agente amadurecedor do colo uterino. O número de receptores para a ocitocina aumenta consideravelmente durante o trabalho de parto, permitindo que sua ação seja mais intensa nas proximidades do período expulsivo e durante as primeiras horas que o sucedem. Desta forma, antes de iniciadas as contrações uterinas de trabalho de parto, o número de receptores de ocitocina encontra-se muito abaixo daquele observado ao final do mesmo (REZAPOUR, BACKSTROM, ULMSTEN, 1996; KIMURA, 1998). Talvez isto explique, em parte, a ineficiente ação da ocitocina sobre o amadurecimento do colo uterino, pelo menos inicialmente, quando uma quantidade de trabalho uterino, suficiente para provocar as alterações cervicais secundárias, esvaecimento e dilatação, ainda não ocorreu.

Os riscos maternos e fetais associados a doses elevadas de ocitocina, anteriormente referidos, parecem ocorrer mais freqüentemente nestas situações em que o colo uterino encontra-se em condições desfavoráveis à indução. Provavelmente, com o anseio de se obterem as necessárias modificações do colo uterino, para o prosseguimento do trabalho de parto da forma desejada, sobredoses de ocitocina são inadvertidamente administradas (STUBBS, 2000).

Por este motivo, torna-se evidente a necessidade de melhorar as condições anatômicas e funcionais do colo uterino imaturo previamente à

indução do trabalho de parto com a ocitocina, para que os limites de tolerabilidade desta substância não sejam ultrapassados, e o trabalho de parto possa evoluir satisfatoriamente.

Depreende-se então que, antes da opção pela indução do parto, existe a necessidade de se reconhecer as condições do colo uterino para estabelecer o recurso terapêutico que melhor cumpra esse objetivo. Com esta finalidade, alguns procedimentos têm sido utilizados ao longo dos últimos anos.

O primeiro deles, proposto por BISHOP (1964), procura avaliar sistematicamente as alterações clínicas do colo uterino gravídico e o grau de descida da apresentação fetal em relação à bacia materna. Tal método, muito difundido e extremamente utilizado até os dias de hoje, baseia-se na determinação de um escore numérico, obtido pela análise clínica qualitativa, portanto subjetiva, das modificações anatômicas do colo uterino e da altura da apresentação fetal, transformando-a em uma avaliação quantitativa, portanto mais objetiva, que traduz, em termos práticos, a responsividade do colo uterino frente à atividade miométrial de trabalho de parto. As características anatômicas avaliadas são: grau de cervicodilatação, esvaecimento, consistência, posição do colo uterino e plano de descida da apresentação fetal. A forma proposta por Bishop para realizar esta avaliação foi o toque vaginal.

Alguns autores têm demonstrado que, através do exame especular, a avaliação das condições de maturidade do colo uterino também pode ser possível, utilizando-se alguns dos critérios propostos por Bishop (BROWN et al., 1993; MAIA FILHO et al., 1995). Estes autores compararam, com estudos

clínicos, os índices de Bishop obtidos, pelo mesmo examinador, através do exame especular e do toque vaginal. Não encontraram diferenças significativas entre as duas formas de avaliação. Este procedimento é adequado nos casos onde se procura minimizar o número de toques vaginais, como, por exemplo, nas situações onde a gestação é complicada pela rotura prematura das membranas ovulares.

Recentemente, outros métodos para a avaliação das condições de maturidade do colo uterino vêm sendo estudados, como a dosagem de fibronectina fetal (GARITE, 1996; TAM, TAI, ROGERS, 1999) e a mensuração ecográfica do colo uterino (WARE & RAYNOR, 2000; GABRIEL et al., 2002; ROZENBERG, GILLET, VILLE, 2002). No entanto, até o momento, os conhecimentos obtidos com estes novos métodos parecem não superar a clássica avaliação clínica orientada pelos critérios de Bishop.

Com o objetivo de promover as necessárias modificações anatômicas e funcionais do colo uterino imaturo não observadas, na maior parte das vezes, quando se utiliza exclusivamente a ocitocina, de forma a favorecer a evolução do parto por via vaginal, alguns agentes vêm sendo mais recentemente utilizados, antes da indução do trabalho de parto propriamente dita. Esses agentes incluem a introdução de dispositivos no canal cervical, como a laminária, dilatadores higroscópicos sintéticos como o Dilapan S, ou de catéteres com balão insuflável no espaço intra-uterino e extra-amniótico como a sonda de Foley, além da administração de prostaglandinas e, ainda em fase de experimentação, a hialuronidase, o mifepristone e o óxido nítrico (SANCHEZ-

RAMOS et al., 1992; MAGANN et al., 1995; HOFMEYR, 1998; CHAWALISZ & GARFIELD, 1998; ROMERO, 1998; CALDER, 1998; NORMAN, THOMSON, GREER, 1998; LIU et al., 1998; MATHES, CUNHA, MASSONI DO PRADO, 1999; SCISCIONE et al., 1999; SPALLICCI et al., 1999; SPALLICCI et al., 2000; WING, FASSETT, MISHELL, 2000). Dentre estes agentes, as prostaglandinas parecem ocupar o lugar de maior destaque na atualidade (ACOG, 1995; ACOG, 2000; BLANCHARD et al., 2002).

O colo uterino é a única estrutura do organismo materno composta predominantemente por matriz proteica extracelular, colágeno, elastina e glicosaminoglicanas. Durante a gestação e o parto, ele é metabolicamente muito ativo. Tal metabolismo é controlado essencialmente por hormônios, provavelmente prostaglandinas, e é certamente mais complexo do que se considerava inicialmente (LEPPERT, 1995).

Durante o processo de amadurecimento cervical, uma seqüência de eventos físicos e bioquímicos torna as ligações entre as fibras de colágeno do colo uterino fragmentadas e solubilizadas. A substância fundamental aumenta e sofre modificações na concentração das glicosaminoglicanas, promovendo aumento relativo do ácido hialurônico. Este, pela sua capacidade hidrofílica, aumenta o acúmulo de água entre as fibras de colágeno do colo uterino, aumentando-lhe sua capacidade de distensão (MARANDY et al., 1997; KAVANAGH, KELLY, THOMAS, 2002). Com isso ocorre um realinhamento das fibras de colágeno e um amolecimento do colo uterino, tornando-o macio e complacente (WATSON, STEVENS, WELTER, 1996). Embora o papel

desempenhado pelas prostaglandinas no amadurecimento cervical não esteja totalmente compreendido, acredita-se que sua atuação esteja relacionada a estes processos de fragmentação do colágeno e de aumento da concentração do ácido hialurônico (CHAWALISZ & GARFIELD, 1998; SILVA MATHES, CUNHA, DO PRADO, 1999).

A análise criteriosa de vários estudos sobre o emprego das prostaglandinas para o amadurecimento cervical, incluindo comparações com outras formas de preparo do colo uterino e indução do trabalho de parto, permite concluir que sua utilização obstétrica é fundamentada na experiência clínica, com evidente melhoria dos indicadores de saúde materna e infantil (BERNSTEIN, 1991; RAY & GARITE, 1992; SANCHES-RAMOS et al., 1992; HOFMEYR, 1998).

KEIRSE (1992), através de uma revisão sistemática sobre o uso das prostaglandinas para o preparo cervical, evidenciou significativo incremento das condições de maturidade do colo uterino, com resultante redução do tempo de trabalho de parto, da falha de indução e da incidência de cesárea.

Uma característica importante das prostaglandinas é o fato de que, na dependência direta da dosagem utilizada, podem melhorar significativamente as condições do colo uterino antes do início do trabalho de parto, mas também desencadear contrações uterinas do trabalho de parto (POMA, 1999; SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ, 2000). Este parece não ser o desempenho ideal desejado para um agente preparador do colo uterino. Considerando-se que o trabalho de parto é composto por duas fases distintas, a

primeira mais prolongada e preparatória, e a segunda, curta e irreversível, e que estas diferentes fases sejam mediadas por diferentes substâncias, ou que ao menos ajam em diferentes concentrações ao longo de todo o processo evolutivo de trabalho de parto, supõe-se que um mesmo agente não deva ser, ao mesmo tempo, amadurecedor do colo uterino e desencadeador de contrações uterinas de trabalho de parto. O que se teme é que um determinado estímulo, inicialmente proposto com o fim exclusivo de preparar o colo uterino, possa desencadear contrações exacerbadas, com conseqüente risco de comprometimento fetal.

As prostaglandinas inicialmente utilizadas com o objetivo de preparar o colo uterino foram as PGE2 e PGF2 α . A PF2 α não chegou a ter um uso clínico muito alargado em Obstetrícia, porém a PGE2 tornou-se, durante as duas últimas décadas, a droga padrão para preparo cervical e indução do trabalho de parto em situações de colo imaturo, nos países desenvolvidos (WING, 1999). Fatores limitantes ao seu uso, como o risco de hiperestimulação uterina e conseqüente hipóxia intra-uterina, necessidade de refrigeração adequada para o seu armazenamento e transporte devido à sua termoinstabilidade, alta ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis e, principalmente, pelo seu elevado custo (EGARTER, HUSSLEIN, RAYBURNE, 1990; ALFIREVIC et al., 2000; SONG, 2000), levaram à busca de uma alternativa segura e mais acessível.

Em meados da década de 80, uma prostaglandina sintética utilizada no tratamento de úlcera péptica, provocada por agentes inibidores da enzima

prostaglandina sintetase, passou a ser também utilizada em obstetria como agente maturador do colo uterino (BARBOSA & ARILHA, 1993; MACEDO, ÁVILA, GONÇALVES, 1998; SONG, 2000). Trata-se do misoprostol, um metil-análogo sintético da PGE1. Inicialmente, estudos demonstraram que sua utilização por via oral causava contrações uterinas durante o primeiro trimestre da gestação. Estudos subsequentes mostraram que a administração intra-cervical ou intra-vaginal do misoprostol desencadeava também, além do aborto, o trabalho de parto em gestações no segundo e terceiro trimestres (SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ, 2000). Sua efetiva ação estimuladora sobre o útero grávido, melhorando as condições do colo uterino previamente à indução do trabalho de parto e, em alguns casos, desencadeando contrações uterinas de trabalho de parto (SURITA et al., 2002; ROMERO, 1998; SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ, 2000), parece ocorrer através de uma interação seletiva com receptores prostanoídes ERP-2/EP-3 (SENIOR et al., 1993).

Devido à sua termoestabilidade, o misoprostol pode ser seguramente armazenado em temperatura ambiente, apresenta menor risco de efeitos colaterais, quando comparado às prostaglandinas naturais, e tem como principal vantagem um custo reduzido (SONG, 2000; ACOG, 2000; BLANCHARD et al., 2002). De acordo com KATZ et al. (2000), o custo hospitalar de uma dose de 50µg de misoprostol é de US\$ 0,28, enquanto o custo de uma dose de 1,0mg de dinoprostone (prostaglandina natural E2) é 400 a 800 vezes mais elevado, em torno de US\$ 200,00.

O misoprostol entrou no mercado brasileiro em 1986, com a aprovação do Ministério da Saúde para uso na prevenção e tratamento da úlcera péptica (CONATEM, 1998). É comercializado no Brasil e em outros países com o nome de Cytotec®, com a apresentação de 28 comprimidos de 200µg. Alguns países, como os Estados Unidos, dispõem também de comprimidos contendo 100µg de misoprostol.

Um dos estudos pioneiros com a utilização do misoprostol em gestantes foi realizado no Brasil por MARIANI NETO et al. (1987). Estes autores utilizaram o misoprostol por via oral, na dosagem de 400 µg a cada quatro horas, em 20 casos de óbito fetal e condições cervicais desfavoráveis. Obtiveram a expulsão do conceito em 100% dos casos, com reduzidos efeitos colaterais. Já o primeiro relato de utilização do misoprostol para amadurecimento e indução do trabalho de parto em gestantes com feto vivo foi realizado por MARGULIES, CAMPOS PEREZ, VOTO (1992), na Argentina.

Uma revisão sistemática com os primeiros oito grandes estudos sobre o uso do misoprostol em gestantes, realizada por SANCHEZ-RAMOS et al. em 1997, mostrou significativa redução na incidência de cesárea e, ainda, uma diminuição do tempo de trabalho de parto com a utilização desta droga. Posteriormente, SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ (2000), em uma nova revisão sistemática abrangendo 44 estudos randomizados, comparando a efetividade e a segurança do misoprostol na gestação com outras formas de preparo do colo uterino e indução do trabalho de parto, confirmaram os dados da revisão anterior, e também concluíram que o uso do misoprostol não se relaciona com

maior risco de complicações perinatais. Embora as gestantes tratadas com misoprostol tenham apresentado, em média, o dobro da incidência de taquissístolia, dependendo da dose total utilizada, estas não apresentaram aumento na incidência de cesárea por sofrimento fetal intra-parto. Observou-se significativa redução do índice de cesárea por falha de indução do trabalho de parto, no grupo de gestantes que recebeu o misoprostol, em comparação com qualquer outra forma de indução do trabalho de parto, o que contribuiu para a redução da incidência global de cesárea (SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ, 2000; AQUINO & CECATTI, 2002). Recentemente, HOFMEYR & GULMEZOGLU (2002), revisando sistematicamente 45 novos estudos sobre o uso do misoprostol em gestantes, também obtiveram conclusão favorável ao seu uso, em comparação aos métodos convencionais de preparo cervical e indução do trabalho de parto.

São muitos os estudos existentes sobre a eficácia, a efetividade e os riscos associados à utilização do misoprostol em gestantes (CHUA et al., 1991; MAHMOOD et al., 1992; MEIKLE et al., 1992; RAY & GARITE, 1992; BUGALHO et al., 1993; FLETCHER et al., 1993; BUGALHO et al., 1994; BUGALHO et al., 1995a,b; BUGALHO et al., 1996; WING et al., 1995a;1995b; HOFMEYR, 1998; MAIA FILHO et al., 1998; BIQUE, BUGALHO, BERGSTRÖM, 1999; CUNHA et al., 1999; WING, HAM, PAUL, 1999; BUGALHO et al., 2000; KATZ et al., 2000; WING, PARK, PAUL, 2000; SURITA et al., 2002). Estes estudos procuraram identificar os efeitos e riscos do misoprostol nas diferentes fases da gestação, em diferentes condições clínicas, utilizando-se diferentes

doses e vias de administração. Todos eles têm em comum o fato de terem se baseado exclusivamente em informações obtidas pela observação clínica.

A literatura sobre a farmacologia do misoprostol em gestantes é muito escassa, embora o primeiro estudo conhecido sobre sua farmacocinética, demonstrando o papel do ácido misoprostóico, tenha sido publicado há quase vinte anos (SCHOENHARD, OPPERMANN, KOHN, 1985). Nota-se nítida preocupação por parte dos autores de estudos clínicos com esta droga, em relação à falta de avaliação criteriosa de sua farmacocinética, necessária para a utilização segura como rotina terapêutica (TANG et al., 2002b).

Até o momento, somente dois estudos avaliaram a farmacocinética do misoprostol utilizado em gestantes. ZIEMAN et al. (1997), através da dosagem sérica seriada do metabólito ativo do misoprostol, o ácido misoprostóico, com a utilização do espectômetro de massa, compararam sua absorção pela administração vaginal e oral, em gestantes com abortamento retido entre sete e 13 semanas e mulheres não gestantes. Obtiveram a confirmação do que já havia sido observado clinicamente. Embora possa ser rapidamente absorvido tanto por via oral como por via vaginal (HOFMEYR, 1998), a administração vaginal parece ser mais segura do que a oral (ALFIREVIC et al., 2000). A grande relevância deste estudo é o fato de que estes autores encontraram a explicação farmacológica para este evento. O pico sérico do ácido misoprostóico foi atingido aos 34 minutos após a administração, sendo da ordem de 227 pg/ml, quando 200µg do misoprostol foram administrados por via oral. Quando esta mesma dosagem foi administrada pela

via vaginal, o pico sérico do ácido misoprostólico foi atingido aos 80 minutos, sendo da ordem de 165pg/ml. Além disso, a administração vaginal relaciona-se com a absorção mais lenta e prolongada do misoprostol, com conseqüente constância dos níveis séricos maternos do ácido misoprostólico, dentro de um período de pelo menos quatro horas após a sua administração, tempo máximo dosado no estudo.

TANG et al. (2002a) estudaram a farmacocinética do misoprostol administrado em 4 diferentes vias (oral, sublingual, vaginal e vaginal com adição de água), em uma única dose de 400µg, em 40 gestantes com abortamento retido e com idade gestacional inferior a 12 semanas. Observaram que a via sublingual se relacionou a picos séricos do ácido misoprostólico significativamente maiores aos observados pelas outras vias de administração, e que a administração vaginal também se associou à absorção mais lenta e prolongada do misoprostol, com conseqüente constância dos níveis séricos maternos do ácido misoprostólico.

O que estes dois estudos têm em comum é o fato de que ambos estudaram a farmacocinética do misoprostol somente em gestantes com abortamento retido, e que receberam altas doses do misoprostol (200 e 400µg), portanto, muito acima das preconizadas para a indução do trabalho de parto em gestantes com feto vivo.

A tentativa de se implementar um estudo nacional sobre a farmacocinética do misoprostol, utilizando-se doses menores por via vaginal para o preparo cervical e indução do parto (TEDESCO & CECATTI, 1998), não

teve êxito até o momento. Se a utilização de 200 a 400 µg por via vaginal resulta em níveis séricos, entre a quarta e sexta hora após a administração, de valores entre 50 a 100 pg/ml de ácido misoprostólico (ZIEMAN et al., 1997; TANG et al. , 2002a), é possível inferir que doses de oito a dezesseis vezes menores (25µg) resultariam em níveis séricos correspondentemente menores, bem abaixo de 10 pg/ml. Isso representaria, ao que tudo indica, uma limitação técnica para a realização destes estudos, visto que a sensibilidade do ensaio farmacológico é baixa para concentrações tão reduzidas e ainda não se conseguiu um recurso técnico capaz de aumentá-la. Pode-se supor ainda que esta seja a razão da inexistência de estudos publicados sobre a farmacocinética do misoprostol em tão baixas doses por via vaginal, quando sua utilização clínica já está tão definida.

Várias outras questões continuam sem elucidação clínica e farmacológica, embora sejam, com freqüência, observadas na prática clínica. A possível teratogenicidade do misoprostol em idades gestacionais precoces, quando utilizado em tentativas de abortamentos malogradas (FONSECA et al., 1991; COSTA & VESSEY, 1993; PASTUSZAK et al., 1998; SONG, 2000), sua diferenciada eficácia dependente da idade gestacional, além da indefinição quanto à dose ideal, via e intervalo de administração em diferentes situações clínicas (ACOG, 2000), a utilização de dosagens mais baixas, inferiores aos 25µg até então utilizados, seu provável efeito cumulativo, bem como seu efeito diferencial para a maturação do colo uterino e a indução do trabalho de parto (SANCHEZ-RAMOS & KAUNITZ, 2000), seus possíveis riscos, como por

exemplo o de rotura uterina ou a descompensação cardíaca (ALFIREVIC et al., 2000; RAMSEY et al., 2000) e seus efeitos colaterais, reforçam a necessidade premente de se conhecer mais profundamente seu metabolismo e comportamento no organismo materno (ACOG, 2000). Existe a possibilidade de se estar expondo inadvertidamente a gestante à administração de sobredoses, sem se respeitar possíveis contra-indicações ao seu uso, podendo tornar um pretense excelente método terapêutico em uma arriscada assistência obstétrica.

Há também que se considerar o fato de que esta substância não foi originalmente elaborada para o uso obstétrico e, portanto, não seguiu as normas técnicas usuais que precedem a aprovação científica de todo e qualquer medicamento utilizado para um determinado fim em seres humanos. De acordo com a Resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde do nosso país (BRASIL, 1997), que trata de normas de pesquisa envolvendo seres humanos com novos fármacos, a aplicação de um determinado medicamento para novas indicações, novos métodos de absorção ou novas combinações (associações), depois que ele já tenha sido comercializado, deve ser considerada como “pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal”. Portanto, justificam-se os esforços realizados no sentido de se conhecer mais profundamente esta substância, seu modo de ação e metabolização, especialmente em gestantes, uma vez que as evidências clínicas parecem já tê-la consagrado (ACOG, 2000).

Um fator importante, contrário à utilização segura do misoprostol em gestantes, refere-se à limitação quanto à sua flexibilidade posológica. Os comprimidos de Cytotec®, comercialmente disponíveis no Brasil, contém 200µg de misoprostol. Como a maioria dos estudos recomenda para a indução do trabalho de parto, em gestantes com feto vivo, a dosagem posológica máxima de 25µg de misoprostol administrados por via vaginal, isto significaria ter que fracionar de alguma maneira o comprimido original em oito porções iguais, o que poderia resultar em sub ou superdoses com relação àquela preconizada.

Recentemente, um laboratório nacional disponibilizou no mercado brasileiro, após aprovação pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2001), um comprimido vaginal, com o nome comercial Prostokos®, contendo 25µg de misoprostol. Isto representou um pioneirismo da indústria farmacêutica nacional, uma vez que esta apresentação ainda não é disponível em nenhum outro país e já existem estudos avaliando sua utilização clínica (MORAES FILHO, 2002). Apesar disso, ainda não se realizou um ensaio clínico elaborado especificamente para se testar a efetividade do Prostokos®. Se os resultados obtidos com essa nova apresentação comercial forem, de fato, semelhantes aos obtidos com a fração do comprimido do Cytotec®, isto pode, além de facilitar a utilização prática do misoprostol para fins obstétricos, assegurar a administração da dosagem exata que se deseja.

Os resultados advindos deste estudo poderiam, de alguma forma, contribuir para a melhor utilização do misoprostol, uma substância que representa um marco dentro da assistência obstétrica vivida nas duas últimas

décadas, especialmente no Brasil. Confirmando-se as hipóteses inicialmente formuladas para o estudo, de equivalente efetividade e segurança do comprimido vaginal de 25 μ g de misoprostol em relação à mesma dose obtida por fracionamento de comprimidos de 200 μ g, e melhor contrabalanço entre efetividade e segurança da dose de 25 μ g em comparação com a de 12,5 μ g, espera-se estar facilitando, sobremaneira, a utilização deste recurso terapêutico para o preparo cervical e indução do parto, na prática obstétrica brasileira, contribuindo para a redução das taxas de cesárea, sem comprometimento da saúde materna e perinatal.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Comparar a efetividade e segurança de duas formas de apresentação do misoprostol (comprimido vaginal contendo 25µg Prostokos® e 1/8 de comprimido oral de Cytotec® 200µg), e duas dosagens (12,5µg e 25µg), por via vaginal, na maturação cervical e indução de parto em gestantes de termo com colo imaturo.

2.2. Objetivos Específicos

Comparar a efetividade de 25µg de misoprostol administrado por via vaginal como 1 comprimido de Prostokos® ou como 1/8 comprimido de 200µg de Cytotec®, quanto a:

- Tempo desde a administração da primeira dose do misoprostol até atingir índice de Bishop de 6 ou mais e até o parto.

- Proporção de casos com parto vaginal.
- Necessidade de suplementação com ocitocina.
- Proporção de casos com taquissistolia, hipertonia e síndrome de hiperestimulação uterina.
- Proporção de casos com sofrimento fetal e sinais de hipóxia neonatal.
- Proporção de casos com efeitos colaterais maternos como náuseas, vômitos, calafrios, febre, vômitos, cefaléia e outros.

Avaliar os resultados obtidos com a administração vaginal de doses de 25µg ou 12,5 µg de misoprostol, quanto a:

- Tempo de início da atividade uterina.
- Tempo de trabalho de parto.
- Número de doses e dose total administrada.
- Via de parto.
- Complicações maternas e perinatais.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho do Estudo

Trata-se, na realidade, de dois estudos. O primeiro corresponde a um ensaio clínico controlado aleatorizado, não cego, utilizando o misoprostol por via vaginal, em duas diferentes apresentações, 25µg em comprimidos vaginais (Prostokos®) ou 25µg a partir de 1/8 do comprimido oral de 200µg (Cytotec®), para o preparo cervical e indução do parto, em gestantes a termo. O segundo corresponde a um estudo piloto de ensaio clínico controlado e aleatorizado, exploratório, comparando duas diferentes dosagens do misoprostol por via vaginal, 12,5µg e 25µg, também para o preparo cervical e indução do parto em gestantes a termo.

3.2. Tamanho Amostral

Como não existiam ainda, na época em que o projeto foi implementado, avaliações científicas dos efeitos do comprimido de 25µg de

misoprostol para uso vaginal (Prostokos®) para se estimar possíveis diferenças de efeitos com relação à suposta igual dosagem obtida com a fragmentação de comprimidos orais de 200µg de misoprostol (Cytotec®), decidiu-se realizar um ensaio clínico com a inclusão de 60 gestantes em cada um dos dois grupos.

Para a comparação entre os grupos de gestantes que receberam doses de 12,5µg ou 25µg de misoprostol por via vaginal para a mesma finalidade, decidiu-se pela realização de um estudo piloto com a inclusão de 20 mulheres em cada um dos dois grupos, uma vez que também se desconhecem avaliações científicas utilizando-se doses inferiores a 25µg de misoprostol. Estes dados foram derivados das informações obtidas na implementação de outro estudo dirigido à determinação da farmacocinética do misoprostol administrado por via vaginal em diferentes situações clínicas (TEDESCO & CECATTI, 1998).

3.3. Critérios e Procedimentos Para a Seleção dos Sujeitos

Para a avaliação das duas formas de apresentação do misoprostol (Prostokos® e 1/8 de comprimido do Cytotec®), foram selecionadas gestantes com indicação de indução do parto, atendidas no Serviço de Obstetrícia do CAISM da FCM-UNICAMP (Campinas - SP) e no Serviço de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UNESP (Botucatu – SP), entre os meses de setembro de 2000 a maio de 2002. Estas gestantes receberam as necessárias informações sobre a pesquisa, sendo então consultadas se aceitariam

voluntariamente participar da mesma. As que aceitaram, tornaram-se sujeitos da pesquisa, sendo aleatoriamente distribuídas entre as que receberam um comprimido vaginal de Prostokos® 25µg e as que receberam 1/8 de comprimido oral de Cytotec® 200µg, por via vaginal a cada seis horas, conforme será detalhado adiante.

Para a avaliação das duas dosagens utilizadas, os mesmos procedimentos foram utilizados, porém foram selecionadas gestantes atendidas no Hospital de Caridade São Vicente de Paulo (Jundiaí - SP), entre os meses de junho de 2000 a julho de 2001 participantes originalmente de outro estudo já mencionado. As gestantes que se tornaram sujeitos da pesquisa foram aleatoriamente distribuídas entre as que receberam 12,5µg ou 25µg de misoprostol, por via vaginal a cada 6 horas.

No primeiro caso, as duas instituições correspondem a maternidades públicas de hospital universitário e, no segundo caso, a maternidade pública de hospital geral associado à Faculdade de Medicina de Jundiaí. Todas atendem uma população de baixa renda, com residentes em treinamento e com volume médio anual de 1500 a 3000 partos.

Em ambos os componentes do estudo foi preparada uma lista randômica por computador para designar o tipo de intervenção para os casos seqüencialmente admitidos. A identificação era colocada na ficha de coleta de dados, guardada dentro de envelopes opacos seqüencialmente numerados, abertos apenas após a inclusão de cada caso ao estudo. A Figura 1 mostra alguns detalhes das diferentes apresentações das drogas utilizadas nos dois componentes do estudo.

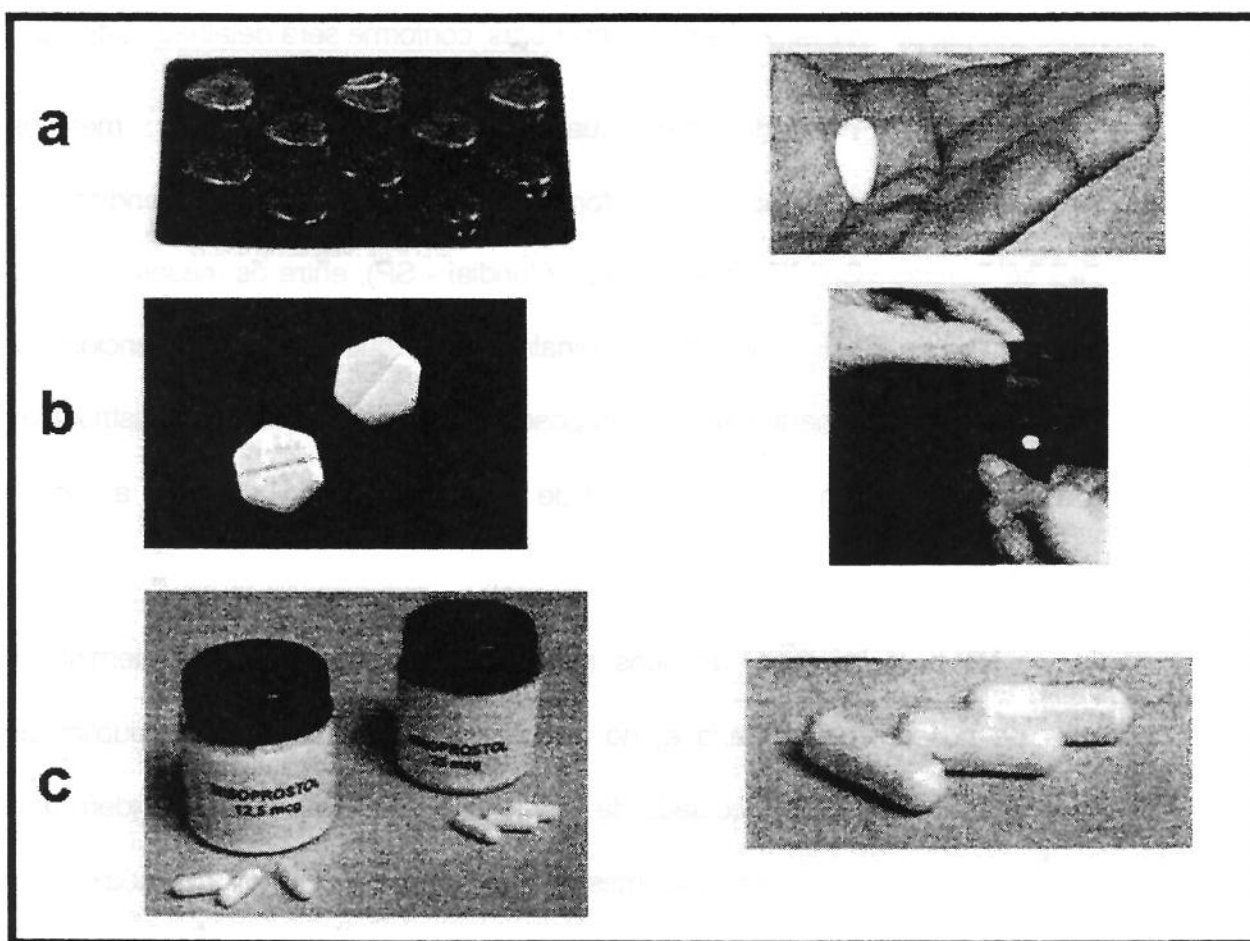


Figura 1. Diferentes apresentações e dosagens de misoprostol. a) comprimidos vaginais de Prostokos®, b) Cytotec®, c) cápsulas com misoprostol manipulado.

Critérios de inclusão:

- Gestantes com indicação de indução do parto
- Membranas ovulares íntegras
- Apresentação cefálica

- Colo imaturo (Bishop < 6)
- Feto vivo
- Idade gestacional (estimada pela amenorréia e/ou exame ultrasonográfico realizado até o segundo trimestre) ≥ 37 semanas.
- Ausência de contrações uterinas de trabalho de parto
- Aceitação voluntária de participação na pesquisa
- Consentimento livre e esclarecido lido e assinado

Critérios de exclusão:

- Cicatriz de cesárea ou outra cicatriz uterina
- Quadro febril
- Hemorragia genital
- Anemia severa (taxa de hemoglobina < 8,0g/l)
- Gestantes debilitadas e física ou mentalmente incapacitadas
- Em uso de medicamentos que não fossem vitaminas, analgésicos, insulina ou anti-hipertensivos
- Condições de vitalidade fetal que contra-indicassem o trabalho de parto
- Malformações fetais
- Gravidez gemelar
- Discordância entre idade gestacional estimada pela amenorréia e por ultra-som realizado até o segundo trimestre, superior a duas semanas.

3.4. Variáveis

3.4.1. Independentes:

a) Forma de administração vaginal do misoprostol, com duas categorias:

- Prostokos® 25µg, comprimido vaginal
- 1/8 de comprimido oral de 200µg de Cytotec®

b) Dose de administração vaginal do misoprostol, com duas categorias:

- 12,5µg de misoprostol
- 25µg de misoprostol

3.4.2. Dependentes:

a) Para os grupos de gestantes que receberam Prostokos® ou 1/8 de comprimido de Cytotec® 200µg

- Intervalo de tempo entre a administração da primeira dose do misoprostol e o parto, em horas.
- Tipo de parto: duas categorias - vaginal/cesárea
- Número de doses do misoprostol
- Necessidade de suplementação com ocitocina, nos padrões habituais de cada serviço, administrada até o parto.
- Taquissístolia: presença de seis ou mais contrações em dez minutos, por um período mínimo de 20 minutos, com a gestante em decúbito lateral.

- Hipertonia uterina: contração uterina com duração superior a dois minutos.
- Sofrimento fetal: definido pela presença de três ou mais desacelerações tardias (Dip II) em cada dez contrações uterinas, com a gestante em decúbito lateral, ou bradicardia fetal mantida (abaixo de 110 bat/min) por pelo menos três minutos, durante monitorização eletrônica intraparto.
- Síndrome de hiperestimulação uterina: hiperatividade uterina (taquissístolia e/ou hipertonia) associada a padrões de FCF compatíveis com comprometimento da vitalidade fetal.
- Cor do líquido amniótico (LA): três categorias - LA claro, tinto de mecônio, mecônio espesso.
- Índice de Apgar do 1º minuto de vida: variável numérica, de 0 a 10 (APGAR, 1953).
- Índice de Apgar do 5º minuto de vida: variável numérica, de 0 a 10 (APGAR, 1953).
- Hipóxia neonatal, diagnosticada através do índice de Apgar de 5º minutos: 2 categorias – presente (<7) e ausente (≥ 7).
- Dias de internação em UTI neonatal: em dias completos. Até 24 horas = um dia, entre 25 e 48 horas, duas dias, etc.
- Condições do RN no momento da alta hospitalar: 5 categorias - vivo são; vivo com problemas; morte neonatal até 24 horas; morte neonatal > 24 horas; óbito fetal.

- Intervalo de tempo entre a administração do misoprostol até se atingir índice de Bishop ≥ 6 , em horas completas (BISHOP, 1964).

Efeitos colaterais maternos:

- Diarréia materna: duas categorias – presente / ausente
- Náuseas: 2 categorias – presente / ausente
- Vômitos : 2 categorias – presente / ausente
- Calafrios: 2 categorias – presente / ausente
- Cefaléia: 2 categorias: presente / ausente
- Febre: 2 categorias: presente / ausente, definida como temperatura corpórea $> 37,8^{\circ}\text{C}$ registrada desde a administração do misoprostol até o parto, em graus centígrados.

b) Para os grupos de gestantes que receberam doses de $12,5\mu\text{g}$ ou $25\mu\text{g}$ de misoprostol.

- Tempo de início da atividade uterina, após a administração da primeira dose do misoprostol, em horas.
- Intervalo de tempo entre a primeira dose do misoprostol administrada e o parto, em horas.
- Intervalo de tempo entre o início da atividade uterina e o parto, em horas.
- Número de doses do misoprostol administradas.
- Dose total do misoprostol administrada.

- Tipo de parto: duas categorias – vaginal/cesárea.
- Resultados cardiotocográficos, 5 categorias: ativo - reativo / não ativo - reativo / hipoativo / não reativo - não ativo / não realizado.
- Índice de Apgar do 1º minuto de vida: variável numérica, de 0 a 10 (APGAR, 1953).
- Índice de Apgar do 5º minuto de vida: variável numérica, de 0 a 10 (APGAR, 1953).
- Presença de mecônio: duas categorias – presente / ausente
- Possíveis efeitos colaterais ou complicações maternas como:
 - febre
 - náuseas e vômitos
 - diarreia
 - hemorragia
 - rotura uterina
- Síndrome da hiperestimulação uterina: hiperatividade uterina associada a alterações da frequência cardíaca fetal compatíveis com sofrimento fetal
- Utilização de meperidina, na dose de 1mg/Kg de peso por via intra-muscular, para analgesia durante o trabalho de parto.

3.4.3. Variáveis de controle

- Idade: anos completos que a gestante declarou à época da admissão.

- Idade gestacional: baseando-se na data da última menstruação e/ou exame ultra-sonográfico realizado até o segundo trimestre, confirmada pela idade gestacional somática do recém-nascido (Capurro).
- Nível de escolaridade - frequência ao sistema formal de educação, considerando-se as seguintes categorias:
 - até primeiro grau completo.
 - segundo grau incompleto ou mais.
- Paridade – número de partos que a gestante referiu ter tido, independentemente da situação de vitalidade do conceito. Admitiram-se duas categorias:
 - nulíparas: sem partos prévios
 - multíparas: com pelo um parto prévio
- Cor – considerada de acordo com a informação obtida pela gestante no momento da admissão, dividindo-se em 3 categorias:
 - branca
 - negra
 - parda
- Estado do colo uterino: avaliado pelo índice de Bishop, por ocasião da realização do primeiro toque vaginal (BISHOP, 1964).
- Peso do recém-nascido: variável contínua, em gramas.

3.5. Técnicas, testes e exames

A administração vaginal do misoprostol, em duas diferentes apresentações e duas diferentes dosagens, foi realizada através da introdução da substância no fórnice vaginal posterior, pelos profissionais médicos dos respectivos serviços, através de um toque vaginal ou inicialmente com o auxílio de um aplicador plástico no caso do Prostokos®. As diferentes apresentações foram obtidas através da utilização de comprimidos vaginais de 25µg de misoprostol (Prostokos®), fabricados no Brasil, e do fracionamento em oito partes supostamente iguais de comprimidos orais de 200µg de misoprostol (Cytotec®), podendo-se valer da utilização de um dispositivo cortador de comprimidos (Fig. 1). As dosagens de 12,5µg e 25µg de misoprostol foram obtidas através da manipulação farmacológica a partir de comprimidos originais de 200µg de misoprostol (Cytotec®). A administração destas diferentes apresentações e dosagens do misoprostol seguiu a prévia randomização dos casos. Nos grupos de gestantes comparados quanto às diferentes apresentações, foram administradas duas doses durante o dia, com intervalo de 6 horas entre elas, seguidas de descanso noturno, se a gestante não estivesse em franco trabalho de parto, tendo se repetido este procedimento por no máximo três dias. Nas gestantes comparadas pelas diferentes dosagens, as doses foram repetidas continuamente em intervalos de 6 horas, até a obtenção da atividade uterina de trabalho de parto.

As gestantes permaneceram em observação até a resolução completa de cada caso, registrando-se a presença de eventuais efeitos colaterais ou complicações materno-fetais, sendo submetidas aos procedimentos rotineiros para seguimento do trabalho de parto de cada serviço.

3.6. Instrumentos para coleta de dados

Foram utilizados quatro documentos especialmente desenhados para o estudo. Inicialmente, para a primeira parte do estudo, aplicou-se um Check-list (Anexo 1), contendo os critérios de inclusão e exclusão, para se verificar a elegibilidade da gestante ao estudo. Somente foram consideradas elegíveis aquelas que obtiveram todas as respostas afirmativas. No momento em que a gestante ingressou ao estudo, foi iniciado o preenchimento do Formulário Padronizado (Anexo 2 para as gestantes onde se compararam diferentes formas de apresentação do misoprostol), com o registro sistemático de todos os procedimentos envolvidos, bem como dos resultados clínicos obtidos. Ainda, como consta no Check-list, cada gestante, após ter lido e recebido adequada explanação, assinou o Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3), bem como o pesquisador responsável pelo estudo. Da mesma forma, para o estudo piloto comparando duas diferentes dosagens do misoprostol por via vaginal para a mesma finalidade, disponibilizaram-se os três tipos de instrumentos respectivos (Anexos 4, 5 e 6).

Foi também utilizado um livro de registros, onde foram anotados dados de identificação das gestantes, bem como informações sobre o grupo ao qual pertenciam.

3.7. Coleta de dados

Através da utilização dos formulários padronizados acima citados, a coleta dos dados foi processada após a elegibilidade da gestante ao estudo, obtida pela aplicação do check-list. O preenchimento dos referidos formulários foi de responsabilidade dos investigadores e dos médicos encarregados clinicamente pelos casos em cada serviço. Os formulários foram preenchidos de acordo com a condução dos casos até a alta materna e neonatal, sendo posteriormente completados com os resultados da evolução do recém-nascido. Utilizaram-se ainda para a coleta das informações, os respectivos prontuários clínicos maternos e neonatais.

3.8. Acompanhamento dos sujeitos

O acompanhamento aos sujeitos do estudo foi realizado segundo as normas estabelecidas pelos respectivos protocolos e pelas normas assistenciais de cada serviço envolvido. Após a entrada ao estudo, tendo recebido uma dose de misoprostol administrada no fundo de saco vaginal posterior, cada gestante foi acompanhada clinicamente no Centro Obstétrico/Pré-parto das instituições participantes. Para as gestantes onde se

compararam as duas formas de apresentação do misoprostol, as sessões de indução foram realizadas no período diurno (duas doses), com 12 horas de descanso noturno nos casos em que o trabalho de parto ainda não estivesse estabelecido. Naquelas onde se compararam as duas diferentes dosagens do misoprostol, as sessões de indução foram realizadas através da administração ininterrupta do misoprostol a cada seis horas, portanto, sem descanso noturno. O controle do trabalho de parto e da vitalidade fetal foi intermitentemente realizado de forma clínica e/ou cardiotocográfica, dependendo da avaliação clínica de cada caso.

3.9. Critérios para descontinuação

Seriam consideradas excluídas do estudo apenas as gestantes que, por qualquer motivo, desistissem de participar do mesmo, situação que não ocorreu.

3.10. Processamento e análise dos dados

Após o encerramento de cada caso, os formulários padronizados foram revisados pelos investigadores, quando se procedeu a correção de erros de preenchimento. Terminada esta revisão, os dados foram introduzidos em dois arquivos próprios em EPI.INFO, um para cada componente do estudo. Foram ainda submetidos a testes de consistência e limpeza das informações, obtendo-se os arquivos finais para a análise dos dados.

Na análise dos dados, foram inicialmente comparados separadamente entre si os grupos de gestantes que receberam apresentações diferentes do misoprostol e os grupos de gestantes que receberam diferentes dosagens do misoprostol, quanto às variáveis de controle, para se verificar a homogeneidade dos grupos.

A seguir, para as variáveis dependentes numéricas foi calculada a média e o desvio padrão em cada grupo. A significância estatística das diferenças encontradas na comparação entre as médias foi avaliada pelo teste de t de Student para as variáveis contínuas e pelo teste de Mann-Whitney para as variáveis discretas ou com distribuição não normal. Para as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste do χ^2 ou o Exato de Fisher.

Para a avaliação das variáveis relativas ao tempo foi utilizada análise de sobrevivência, por tabelas de vida, com significação estatística da diferença entre os grupos avaliada pelo método de Kaplan-Meyer através do teste de Log-Rank para curvas proporcionais, ou ainda pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Wilcoxon para curvas não proporcionais (LEE, 1980).

Finalmente, para as principais variáveis dependentes do componente do estudo referente às diferentes apresentações, calcularam-se as Razões de Risco (RR) com seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%). Para estes procedimentos analíticos foram utilizados os pacotes de EPI.INFO 6.04 e SAS.

3.11. Aspectos Éticos

Este estudo envolveu procedimentos já rotineiramente utilizados nas instituições participantes, nas mesmas condições clínicas aqui propostas. As únicas situações inusitadas foram que, para um determinado grupo de gestantes, a administração vaginal do misoprostol ocorreu em uma nova apresentação, o comprimido vaginal, ainda não testada clinicamente até aquele momento, o Prostokos®, e em outro grupo de gestantes utilizaram-se doses inferiores às habitualmente utilizadas e, portanto, potencialmente com menos efeitos colaterais. Estes procedimentos se justificaram na medida em que, no primeiro caso, os possíveis riscos associados ao desconhecimento da qualidade do medicamento produzido no Brasil contrapõem-se à falta de precisão da divisão do comprimido de 200µg de misoprostol, que dificilmente resulta em oito partes com iguais quantidades do princípio ativo. Quanto à utilização de doses inferiores às rotineiramente utilizadas, acredita-se não estar se expondo mãe e/ou conceito a nenhum risco terapêutico adicional.

As gestantes consideradas elegíveis ao estudo foram convidadas a participar do mesmo, após receberem clara explanação acerca dos objetivos da pesquisa, e no que consistiria a sua participação. Ressalta-se o fato de que esta participação foi voluntária, passível de abandono em qualquer fase da pesquisa e que sua recusa não implicaria em nenhum prejuízo aos procedimentos terapêuticos propostos. Além disso, foi mantida a confidencialidade sobre a fonte das informações obtidas, de modo que cada participante foi identificada apenas por um número. Cada componente do estudo foi avaliado e aprovado pela

Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM/UNICAMP e pela Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas, incluindo seus respectivos termos de consentimento livre e esclarecido.

Para a realização do estudo foram seguidos os princípios da “DECLARAÇÃO DE HELSINKI” (DECLARACIÓN DE HELSINKI, 1990) e da Resolução CNS 251/97 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1997).

4. Resultados

Os resultados serão apresentados em duas partes distintas. Inicialmente serão apresentados os resultados referentes aos grupos divididos em relação às diferentes apresentações. Posteriormente serão apresentados os resultados dos grupos divididos pela dosagem administrada.

4.1. Resultados referentes às diferentes apresentações do misoprostol

4.1.1. Características dos grupos

Não houve diferenças significativas entre os grupos divididos quanto à forma de apresentação do misoprostol utilizado, segundo a situação clínica que motivou a indução do parto (Tabela 1). As três indicações mais freqüentes para a indução do trabalho de parto foram, para os dois grupos, pós-datismo seguido de pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica.

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS GESTANTES POR INDICAÇÃO DA INDUÇÃO DO PARTO, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

INDICAÇÃO	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
Pós-datismo	20	33,3	19	31,7
Pré-eclâmpsia	10	16,7	13	21,7
Hipertensão arterial crônica	6	10,0	13	21,7
Diabetes	5	8,3	4	6,7
Oligoâmnio	6	10,0	5	8,3
RCIU	2	3,3	4	6,7
Outros	11	18,3	2	3,3
TOTAL (N)	60	100	60	100

$$\chi^2 = 10,1 \quad p=0,121$$

Também não se observaram diferenças significativas entre os grupos pela idade das gestantes (Tabela 2). A grande maioria estava na faixa etária de 20 a 29 anos, de maneira semelhante entre os dois grupos.

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA IDADE DAS GESTANTES, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

IDADE (anos)	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
14 – 19	12	20,0	9	15,0
20 – 29	31	51,7	34	56,7
30 ou >	17	28,3	17	28,3
TOTAL (n)	60	100	60	100

$$\chi^2 = 0,57 \quad p=0,75$$

Houve uma proporção maior de secundíparas no grupo que usou Cytotec®, mas as diferenças quanto à paridade não foram significativas entre os dois grupos (Tabela 3).

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA PARIDADE DAS GESTANTES, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

PARIDADE	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
0	39	65,0	37	61,7
1	16	26,7	7	11,7
2	1	1,7	11	18,3
3	1	1,7	4	6,7
4	2	3,3	0	-
5	1	1,7	1	1,7
TOTAL (n)	60	100	60	100

$$\text{Nulípara X Alguma Paridade } \chi^2 = 0,14$$

$$p=0,704$$

A distribuição do índice de Bishop inicial das gestantes foi diferente entre os grupos, porém estas diferenças não foram significativas (Tabela 4).

TABELA 4

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DO ÍNDICE DE BISHOP INICIAL DAS GESTANTES, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

BISHOP INICIAL	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
0	5	8,3	2	3,3
1	4	6,7	9	15,0
2	11	18,3	21	35,0
3	19	31,7	16	26,7
4	17	28,3	8	13,3
5	4	6,7	4	6,7
TOTAL (n)	60	100	60	100

$\chi^2 = 9,83$ $p = 0,08$

Todos os recém-nascidos das gestantes participantes no estudo tinham entre 36 e 42 semanas completas de gestação segundo a avaliação pediátrica pelo Capurro somático (Tabela 5). No entanto, considerando-se a idade gestacional estimada pela amenorréia e/ou ultra-sonografia realizada até o segundo trimestre, nenhuma gestante apresentou idade gestacional inferior a 37 semanas ao ingressar no estudo.

TABELA 5
DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA IDADE GESTACIONAL PEDIÁTRICA
(CAPURRO), SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

IDADE GESTACIONAL (sem)	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
36	2	3,3	1	1,7
37	7	11,7	10	16,6
38	8	13,3	10	16,6
39	14	23,3	16	26,7
40	19	31,7	17	28,3
41	6	10,0	5	8,3
42	2	3,3	0	-
TOTAL (n)	60	100	60	100

$\chi^2 = 4,42$

p=0,817

O peso dos recém-nascidos foi muito semelhante nos dois grupos, notando-se apenas uma diferença, não significativa, em relação à categoria 3501-4000g. Aproximadamente o dobro do número de recém-nascidos apresentaram peso dentro destes valores no grupo de gestantes tratadas com Prostokos®, em relação ao grupo tratado com Cytotec® (Tabela 6).

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DO PESO DO RN, SEGUNDO
APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

PESO (g)	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
≤ 2500	5	8,3	7	11,7
2501 – 3000	14	23,3	17	28,3
3001 – 3500	21	35,0	24	40,0
3501 – 4000	15	25,0	8	13,3
> 4000	5	8,3	4	6,7
TOTAL (n)	60	100	60	100

$$\chi^2 = 3,07 \quad p=0,54$$

A Tabela 7 resume os resultados de algumas outras variáveis de controle estudadas, sem diferenças significativas, demonstrando a homogeneidade entre os grupos de comparação.

TABELA 7
RESULTADOS DE ALGUMAS VARIÁVEIS DE CONTROLE ENTRE AS
GESTANTES, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

VARIÁVEIS	Prostokos®	Cytotec®	Estatística	p
Número médio de doses	2,18 ($\pm 1,13$)	2,33 ($\pm 1,08$)	MW=0,62	0,430
Idade (anos)	25,7 ($\pm 6,7$)	25,7 ($\pm 6,7$)	t = 0,01	0,989
Branças (%)	40 (66,7%)	30 (50,0%)	$\chi^2 = 3,43$	0,064
Com companheiro (%)	50 (83,3%)	44 (73,3%)	$\chi^2 = 1,23$	0,267
Escolaridade até 1º grau (%)	33 (55,0%)	43 (71,6%)	$\chi^2 = 2,91$	0,088
Peso do RN (g)	3237,9 ($\pm 536,1$)	3110,2 ($\pm 525,7$)	t = 1,31	0,190

4.1.2. Resultados da indução do parto

A proporção de partos vaginais foi muito semelhante nos dois grupos, próxima a 55% (Tabela 8).

TABELA 8

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DO TIPO DE PARTO, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

TIPO DE PARTO	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
Vaginal	32	53,3	35	58,3
Cesárea	28	46,7	25	41,7
TOTAL (n)	60	100	60	100

$\chi^2 = 0,14$ $p=0,713$

Também não houve diferença importante quanto à necessidade de uso de ocitocina para complementar a indução do trabalho de parto. Ela foi excepcional em ambos os grupos (Tabela 9).

TABELA 9

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS GESTANTES POR NECESSIDADE DE OCITOCINA SUPLEMENTAR, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

USO DE OCITOCINA	Prostokos®		Cytotec®	
	n	%	n	%
Não	49	81,7	51	85,0
Sim	11	18,3	9	15,0
TOTAL (n)	60	100	60	100

$\chi^2 = 0,06$ $p=0,806$

4.1.3. Complicações da indução e resultados neonatais

Não houve diferenças quanto à proporção de casos em que se observaram alterações da contratilidade uterina ou sinais de sofrimento fetal. Houve 7 casos com mecônio no líquido amniótico entre as parturientes tratadas com Cytotec® e 8 entre as tratadas com Prostokos®. Embora a taquissistolia tenha ocorrido mais vezes no grupo do Cytotec® (não significativo), não houve diferença entre os grupos com relação à ocorrência de síndrome de hiperestimulação uterina (Tabela 10).

TABELA 10
ALTERAÇÕES FETAIS E DA CONTRATILIDADE UTERINA, SEGUNDO
APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

ALTERAÇÕES	Prostokos®		Cytotec®		p
	n*	%	n*	%	
Sufrimento fetal	7	11,7	3	5,0	0,332**
Líquido amniótico com mecônio	8	13,3	7	11,7	0,78**
Taquissistolia	3	5,0	7	11,7	0,32**
Hipertonia	2	3,3	3	5,0	1,0***
Síndrome de hiperestimulação	1	1,7	2	3,3	1,0***

* eventos não mutuamente exclusivos

** χ^2

*** Teste Exato de Fisher

Também houve apenas pequenas diferenças não significativas quanto ao índice de Apgar dos recém-nascidos, tanto no primeiro minuto quanto no quinto minuto de vida (Tabela 11). Houve apenas um caso de Apgar de quinto minuto abaixo de 7 no grupo do Prostokos®.

TABELA 11

**DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DO ÍNDICE DE APGAR DE 1º E 5º MINUTOS,
SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL**

APGAR	1º. minuto		5º. minuto	
	Prostokos®	Cytotec®	Prostokos®	Cytotec®
0	-	-	-	-
1 – 3	5	3	1	-
4 – 6	1	5	-	-
7	4	2	2	3
8	29	33	1	1
9	20	16	24	25
10	1	1	32	31
TOTAL (n)	60	60	60	60
	$\chi^2 = 10,04$	$p=0,262$	$\chi^2 = 1,24$	$p=0,872$

Houve dois recém-nascidos com diagnóstico pediátrico de hipóxia neonatal entre aqueles cujas mães foram tratadas com Prostokos®, e um caso entre aqueles cujas mães foram tratadas com Cytotec®, o que não representou diferença significativa.

TABELA 12
RESULTADOS PERINATAIS, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

RESULTADOS PERINATAIS	Prostokos®		Cytotec®		p
	n	%	n	%	
Hipóxia	1	1,7	0	-	1,0*
Internação em UTI	2	3,3	1	1,7	1,0*
RN sadio na alta	58	96,7	60	100	0,49*

* Teste Exato de Fisher

4.1.4. Efeitos secundários maternos

Poucos efeitos secundários foram observados. Houve dois casos que apresentaram náuseas e vômitos entre as tratadas com Prostokos®, e um caso nas tratadas com Cytotec®. Cefaléia foi a queixa mais freqüente nos dois grupos, 9 casos nas gestantes que receberam Prostokos® e 5 casos entre as tratadas com Cytotec®. Contudo, essas diferenças não foram significativas (Tabela 13).

TABELA 13
EFEITOS SECUNDÁRIOS MATERNOs, SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO
MISOPROSTOL

EFEITOS SECUNDÁRIOS	Prostokos®		Cytotec®		
	n	%	n	%	p
Diarréia	1	1,7	-		1,0*
Náusea	2	3,3	1	3,7	1,0*
Calafrios	-		2	3,3	0,49*
Vômitos	2	3,3	1	1,7	1,0*
Febre	3	5,0	2	3,3	1,0*
Cefaléia	9	15,0	5	8,3	0,39**

* Teste Exato de Fisher

** χ^2

A Tabela 14 mostra que os riscos relativos estimados para a ocorrência dos principais resultados pelo uso do Prostokos® comparativamente ao Cytotec® não foram significativos.

TABELA 14

**RISCO RELATIVO ESTIMADO PELA RR E IC95% DOS PRINCIPAIS RESULTADOS,
SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL**

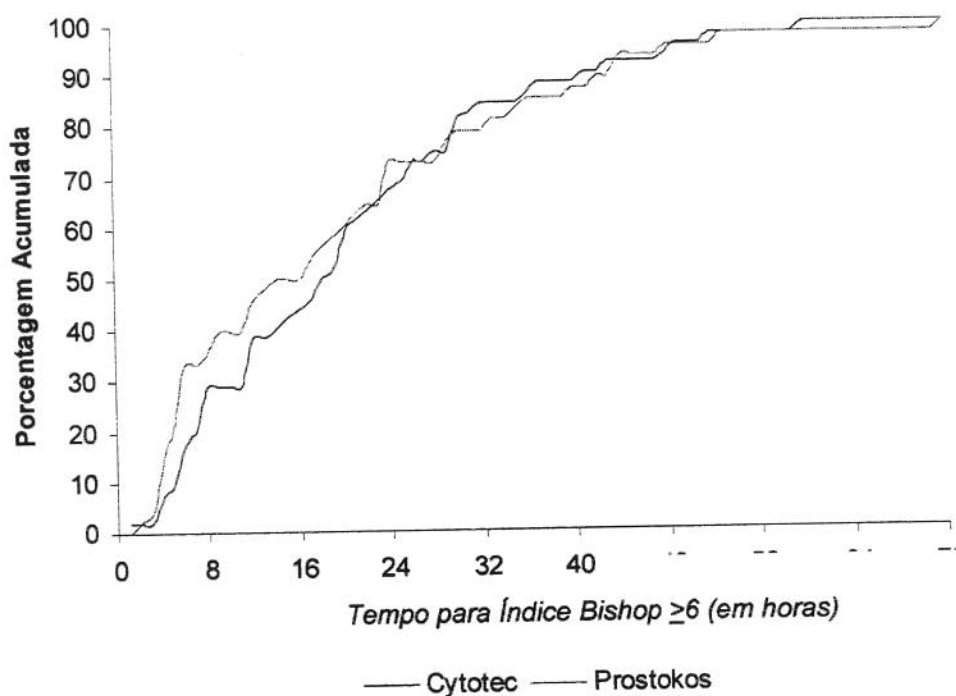
RESULTADOS (%)	Prostokos®	Cytotec®	RR (IC95%)
Parto Vaginal	53,3	58,3	0,91 (0,66 – 1,26)
Necessidade ocitocina	18,3	15,0	1,22 (0,55 – 2,73)
Sufrimento fetal	11,7	5,0	2,33 (0,63 – 8,60)
Mecônio	13,3	11,7	1,14 (0,44 – 2,95)
Taquissistolia	5,0	11,7	0,43 (0,12 – 1,58)
Hipertonia uterina	3,3	5,0	0,67 (0,12 – 3,85)
Síndrome hiperestimulação	1,7	3,3	0,50 (0,05 – 5,37)
UTI neonatal	3,3	1,7	2,00 (0,19 – 21,47)
Parto em 12 h	31,7	21,7	1,46 (0,80 – 2,68)
Parto em 24 h	55,0	45,0	1,22 (0,85 – 1,75)
Parto em 48 h	75,0	80,0	0,94 (0,77 – 1,14)

As duas apresentações necessitaram, em média, de 19 horas para que as condições clínicas do colo se modificassem e o índice de Bishop pudesse atingir valores superiores a seis, tendo o parto ocorrido em média 30 horas após a administração da primeira dose do misoprostol, de forma semelhante nos dois grupos (Tabela 15).

TABELA 15
MÉDIA DOS VALORES DOS TEMPOS DE PREPARO CERVICAL E ATÉ O PARTO,
SEGUNDO APRESENTAÇÃO DO MISOPROSTOL

TEMPO (horas)	Prostokos®	Cytotec®	t	p
Até Índice de Bishop ≥ 6	18,6 ($\pm 16,1$)	19,6 ($\pm 14,3$)	0,33	0,73
Até o parto	31,3 ($\pm 25,4$)	30,1 ($\pm 20,2$)	0,28	0,77

A Figura 2 mostra que aproximadamente 90% das gestantes atingiram índice de Bishop maior ou igual a seis, cerca de 40 horas após a administração da primeira dose de misoprostol, sem diferenças significativas entre os grupos. (Anexo 7).

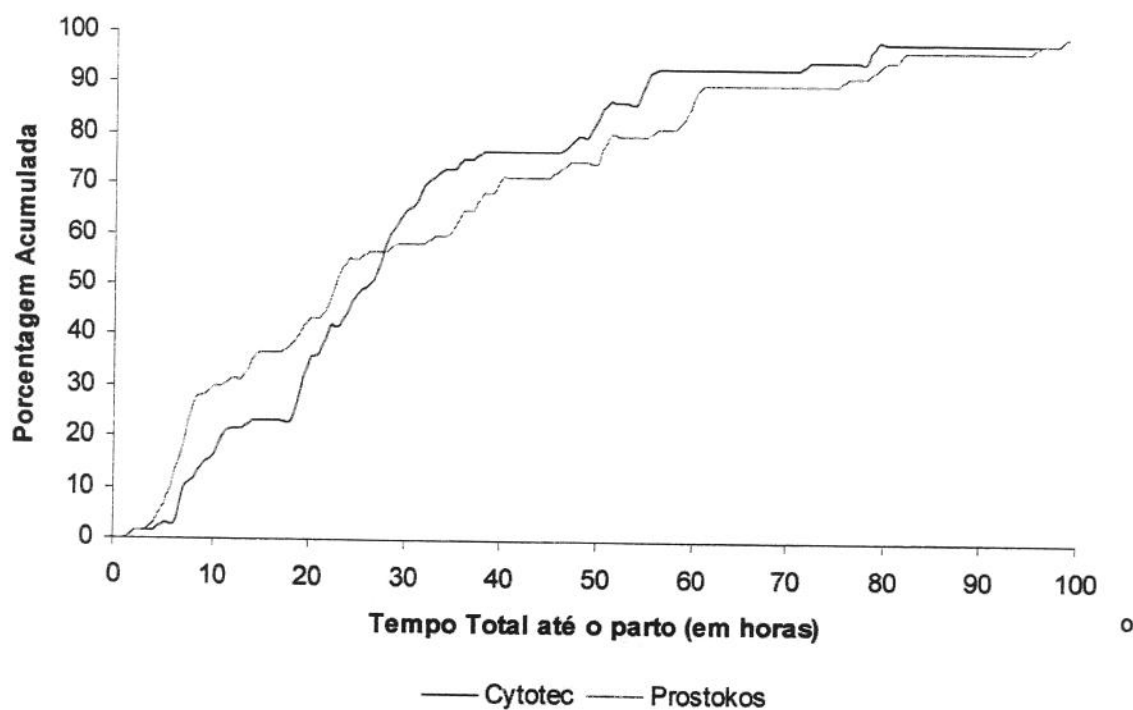


Kolmogorov Smirnov $p = 0,54$ Distância máxima = 6

Teste de Wilcoxon $p = 0,41$

Figura 2: Porcentagem acumulada de casos que atingiram IB ≥ 6 em função do tempo a partir do início da indução e da apresentação do misoprostol

A Figura 3 mostra que foram necessárias cerca de 50 horas após a administração da primeira dose do misoprostol, para que aproximadamente 80% das gestantes tivessem o parto ocorrido, também sem diferenças significativas entre os grupos (Anexo 8).



4.2. Resultados referentes às diferentes dosagens do misoprostol

A Tabela 16 mostra que, para estes grupos de gestantes, não houve diferenças significativas na distribuição das mesmas quanto às variáveis de controle estudadas, segundo a dosagem do misoprostol administrada. Pode-se observar que nos dois grupos, a grande maioria das gestantes não ultrapassou o primeiro grau de escolaridade, era branca e nulípara.

TABELA 16
VALORES DAS VARIÁVEIS DE CONTROLE, SEGUNDO
DOSAGEM DO MISOPROSTOL

VARIÁVEIS	12,5 µg	25 µg	p*
Idade	24,3 (± 4,96)	24,2 (± 5,94)	0,954
Idade gestacional ≥ 41 sem.	11	10	0,751
Escolaridade até 1º grau completo	14	16	0,715
Nulíparas	12	14	0,740
Brancas	12	16	0,30
Índice de Bishop inicial 0-1	6	10	0,332
TOTAL (n)	20	20	

*t, χ^2 ou Teste Exato de Fisher

A Tabela 17 mostra que, comparando os dois grupos de gestantes que receberam diferentes doses de misoprostol, houve diferença significativa em relação à dose total administrada, maior para o grupo de 25µg. Mostra também que não se observaram diferenças significativas entre as médias do

tempo de início de atividade uterina após a administração da primeira dose do misoprostol, os intervalos de tempo entre a primeira dose e o parto e entre o início da atividade uterina e o parto.

TABELA 17

MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS VALORES REFERENTES A ALGUMAS VARIÁVEIS DEPENDENTES, SEGUNDO DOSAGEM DO MISOPROSTOL

VARIÁVEIS	12,5 µg	25 µg	p*
Tempo início atividade uterina (h)	20,9 (± 20,43)	16,6 (± 9,85)	0,407
Tempo início atividade até parto (h)	7,8 (± 3,4)	6,9 (± 5,0)	0,533
Tempo 1ª dose e parto (h)	28,7 (± 19,63)	23,6 (± 10,37)	0,310
Dose total administrada (µg)	42,9 (± 28,5)	65,0 (± 28,5)	0,019
TOTAL (n)	20	20	

*Teste t de Student

A Tabela 18 mostra que não houve diferenças significativas entre as variáveis dependentes apresentadas, segundo a dosagem do misoprostol administrada.

TABELA 18
VALORES DE ALGUMAS VARIÁVEIS DEPENDENTES, SEGUNDO
DOSAGEM DO MISOPROSTOL

VARIÁVEIS	12,5 µg	25 µg	p*
Até 2 doses administradas	9	10	0,751
Parto vaginal	13	16	0,478
CTG alterada	4	4	0,692
Mecônio	1	5	0,184
Apgar 1º min < 7	3	3	0,669
Apgar 5º min < 7	-	-	-
Efeitos colaterais	-	1	0,317
Hiperestimulação uterina	1	1	0,468
Utilização de meperidina	8	6	0,740
TOTAL (n)	20	20	

* χ^2 ou Teste Exato de Fisher

Na Figura 4 observa-se que foram necessárias cerca de 40 horas após a administração da primeira dose do misoprostol para que aproximadamente 90% das gestantes tivessem o parto já ocorrido, sem diferenças entre os dois grupos (Anexo 9).

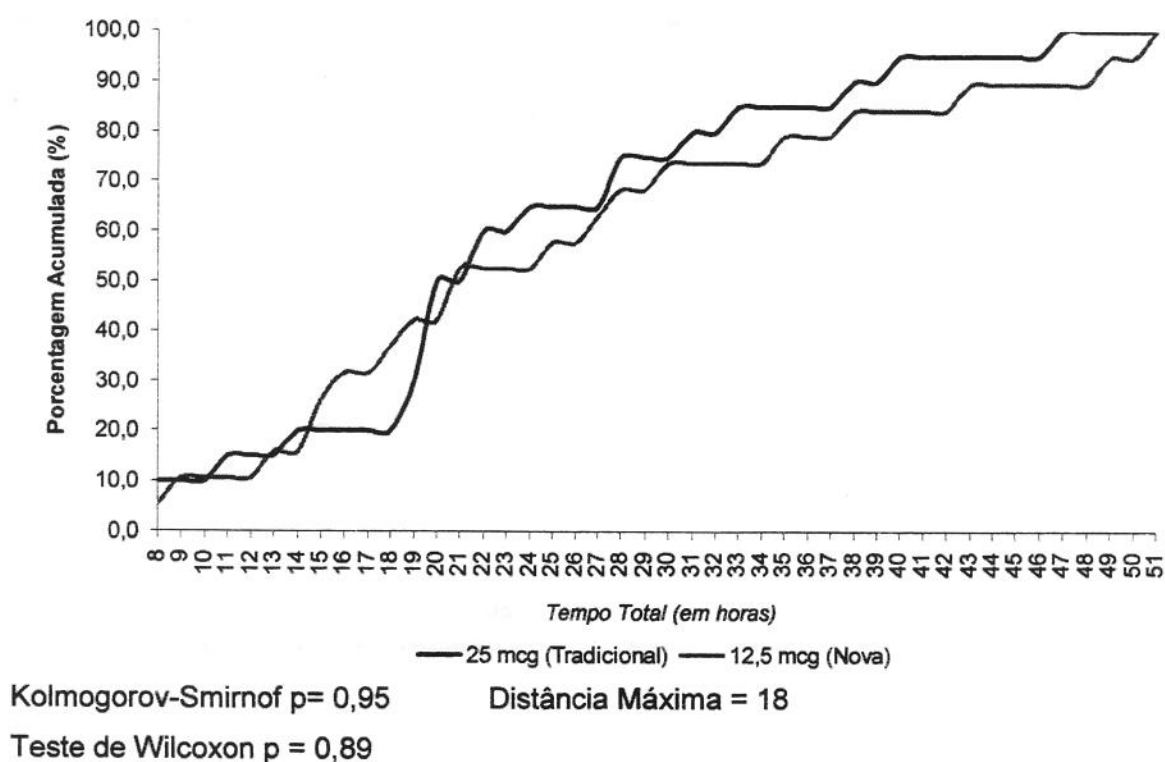


Figura 4: Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo total a partir do início do preparo e indução, segundo dosagem do misoprostol

Houve um caso tratado com doses de 12,5µg que fugiu completamente à regra. Esta gestante teve iniciado seu trabalho de parto apenas 90 horas após a administração da primeira dose do misoprostol, tendo o parto ocorrido por cesárea, por sofrimento fetal agudo, três horas após o início do trabalho de parto. Este caso foi, portanto, excluído da análise de sobrevida. É igualmente importante salientar que quatro casos necessitaram de aumento da dosagem do misoprostol para que tivesse tido início o trabalho de parto. Como a análise do estudo foi baseada em intenção de tratamento (ensaio de manejo), estes casos permaneceram no grupo de gestantes tratadas com doses de 12,5µg, para efeito de análise dos dados.

5. Discussão

O preparo cervical e a indução do parto já são, reconhecidamente, procedimentos considerados rotineiros dentro da prática obstétrica atual (ACOG, 2000; BRASIL, 2001). No Brasil, embora ainda não sejam tão largamente utilizados, parecem estar ganhando mais e mais adeptos, na medida em que as condições necessárias para a sua utilização são disponibilizadas.

Uma análise criteriosa dos métodos clínicos e farmacológicos utilizados, isolada ou associadamente, ao longo dos últimos anos, com o intuito de se mimetizar o início espontâneo do trabalho de parto, mostra-nos um crescente aperfeiçoamento destes métodos (GREYBUSH et al., 2001). Apesar disso, a velocidade com que novos procedimentos surgem dentro das instituições de pesquisa parece, em parte, dificultar o estabelecimento dos critérios técnicos imprescindíveis para a sua segura utilização em seres humanos.

Dentro desse contexto, os resultados desse estudo talvez possam contribuir para a definição desses critérios, bem como propiciar a facilidade

posológica, de um método farmacológico já amplamente utilizado, o misoprostol, com o fim de preparar o colo uterino e induzir o trabalho de parto, nas situações onde isso é desejado e possível.

Já é praticamente consenso que o misoprostol é atualmente o método considerado padrão para a obtenção do amadurecimento cervical e da indução do trabalho de parto (BLANCHARD et al., 2002; HOFMEYR & GULMEZOGLU, 2002). Entretanto, até o momento existem duas indagações relevantes relacionadas a esse consenso. Primeiramente, o fato de não existir, até recentemente, nenhuma apresentação do misoprostol disponível comercialmente para atender exclusivamente às recomendações de dose e via de administração adequadas às gestações de termo, ou próximas ao termo, com feto vivo, nem no Brasil nem em qualquer outro país. Segundo, o desconhecimento dos efeitos com doses ainda inferiores às atualmente utilizadas. Acredita-se, até o momento, que a administração vaginal de doses de 25µg de misoprostol represente, na maior parte das vezes, o ideal para utilização em gestantes com fetos viáveis, no preparo cervical e indução do parto. No entanto, sabe-se que a determinação desse valor foi obtida através de avaliações puramente empíricas (WING et al., 1995b; ARAÚJO et al., 1999; SONG, 2000), uma vez que ainda não se tornou possível a avaliação farmacocinética do misoprostol utilizado nessas dosagens, em gestantes nessas situações clínicas (TEDESCO & CECATTI, 1998). Também se desconhecem, na literatura sobre esse assunto, estudos avaliando a efetividade do misoprostol utilizado nessas mesmas condições clínicas, para os mesmos

fins, em doses inferiores a 25µg. Esses fatos justificam então a segunda indagação relevante quanto ao consenso sobre a utilização do misoprostol para fins obstétricos.

Esse estudo abordou, separadamente, duas questões importantes associadas à utilização do misoprostol em gestantes: a forma de apresentação e a dosagem para seu uso por via vaginal.

Quanto à comparação das duas apresentações do misoprostol por via vaginal, os resultados obtidos mostraram não haver diferenças significativas entre as principais variáveis estudadas. Isto significa dizer que os resultados maternos e perinatais observados com a utilização dos comprimidos fabricados no Brasil, especialmente elaborados para a utilização vaginal em gestantes, contendo 25µg de misoprostol (Prostokos®), são tão eficazes e seguros quanto as mesmas doses de misoprostol obtidas pelo fracionamento de comprimidos orais de 200µg de misoprostol (Cytotec®) usadas por via vaginal.

Assim sendo, quais seriam então, as reais vantagens em utilizar o comprimido vaginal de misoprostol (Prostokos®), em lugar da fração do comprimido original de 200µg de misoprostol (Cytotec®)?

Quando se iniciou a comercialização de comprimidos contendo 200µg de misoprostol (Cytotec®) para o tratamento da úlcera péptica (COLLINS, PAPPO, DAJANI, 1985), seguramente não se imaginava que tais comprimidos pudessem ser, posteriormente, utilizados para outros fins terapêuticos, em doses tão diferentes das originalmente propostas. Na prática

clínica de um modo geral, quando um laboratório farmacêutico comercializa um medicamento na apresentação de comprimido, de tal forma a permitir que frações de doses possam ser também utilizadas, os comprimidos apresentam-se sulcados, facilitando sua divisão em no máximo duas partes aproximadamente iguais. Se doses muito diferentes da contida no comprimido original são desejadas, comercializam-se comprimidos que contenham estas doses ou doses mais próximas a elas. Não se espera que uma única apresentação atenda a tão distintas necessidades posológicas.

O fracionamento do comprimido de Cytotec® (200µg de misoprostol) em oito partes iguais é, na prática, de difícil execução. Com frequência, as frações do comprimido se desintegram, e supõe-se que considerável quantidade do medicamento seja perdida. Isso pode ocorrer mesmo quando se dispõe de dispositivos próprios para o fracionamento (Figura 1b).

No Brasil, a utilização do misoprostol em gestantes com feto vivo é aprovada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2001), somente para uso em ambiente hospitalar, após justificativa médica plausível e rigoroso controle administrativo. Obviamente, se com o fracionamento do comprimido de Cytotec® existe a possibilidade de perda de frações do mesmo, pode-se tornar inexecutável o rigoroso controle posológico exigido pelo Ministério da Saúde para a utilização do misoprostol em gestantes. Há também a dificuldade técnica de estocar os fragmentos restantes do comprimido partido, depois de violada sua embalagem original. Uma das grandes vantagens do misoprostol em relação às prostaglandinas naturais é a sua termoestabilidade, obtida através de

estudos farmacológicos que possibilitaram a formulação de comprimidos sólidos e estáveis (COLLINS et al., 1985; ACOG, 2000). Desconhecem-se, entretanto, estudos assegurando a manutenção da eficácia da droga após o armazenamento fora de sua embalagem original.

Existe também uma questão puramente filosófica com relação ao uso do comprimido partido do Cytotec®. Esta “adaptação” do comprimido de 200µg de misoprostol às necessidades obstétricas, poderia causar à gestante e a seus familiares a impressão de se estar utilizando um medicamento ainda em teste, com segurança duvidosa. Se as evidências científicas apontam, de fato, para o real benefício que se obtêm com o uso dessa substância nessas situações clínicas, por que então ainda não existem apresentações comerciais exclusivas para este fim? De fato, toda essa prolongada discussão sobre o assunto foi o que motivou a revisão das recomendações e proibições sobre o uso da droga para fins obstétricos, o que culminou com a aprovação da comercialização do Prostokos® no território nacional para uso hospitalar.

Nesse estudo, as principais indicações de indução do trabalho de parto foram as gestações complicadas por pós-datismo, seguidas das síndromes hipertensivas, igualmente nos dois grupos testados quanto às diferentes apresentações do misoprostol. Esses resultados são compatíveis com a literatura científica nacional e internacional sobre o tema. WING et al. (1995b) referem a ocorrência de oligoâmnio seguida de pré-eclâmpsia como as principais indicações de indução do parto em sua casuística.

Embora os resultados tenham demonstrado incidência inexplicavelmente elevada de cesárea nos dois grupos, não se observou diferença significativa entre eles. Apesar destas incidências estarem em desacordo com as relatadas na literatura (WING et al., 1995b) para gestantes em situações obstétricas similares, com o colo imaturo, existe a possibilidade, não possível de ser demonstrada, de que a quantidade e gravidade dos quadros patológicos associados à gestação nos casos do presente estudo sejam significativamente maiores. Nestas situações, na ausência de prostaglandinas, naturais ou em forma de análogos, seria possível supor que estas incidências fossem seguramente mais elevadas, pela maior proporção de falhas de indução com colos não adequadamente preparados.

É importante ressaltar também que nos dois grupos avaliados houve pouca necessidade de se associar a ocitocina na condução do trabalho de parto, o que reforça o reconhecido efeito do misoprostol como um agente estimulador do trabalho de parto. Esses resultados também estão de acordo com os encontrados na literatura (HOFMEYR & GULMEZOGLU, 2002).

As complicações perinatais nos dois grupos estudados também se mostraram pouco frequentes. Embora tenha ocorrido sofrimento fetal e eliminação de mecônio nos dois grupos, apenas três recém-nascidos necessitaram de atendimento neonatal em UTI, o que também é consoante com os resultados de literatura, em gestações de alto risco. Houve apenas um recém-nascido que apresentou índice de Apgar de quinto minuto abaixo de sete no grupo de Prostokos®. Correspondeu a um diagnóstico de sofrimento fetal

agudo, com cesárea de urgência por mecônio espesso e bradicardia sustentada, dificuldade de extração fetal e aspiração maciça de mecônio. Este foi obviamente um dos três recém-nascidos que necessitaram acompanhamento em UTI neonatal, sendo que todos eles apresentaram boa evolução no seguimento ambulatorial, após a alta hospitalar.

Portanto, a utilização do misoprostol para o preparo cervical e para a estimulação da atividade uterina de parto parece ser eficiente e segura, apesar da ocorrência de algumas complicações e efeitos indesejados, em baixa frequência nas doses e apresentações utilizadas. HOFMEYR & GULMEZOGLU (2002), em recente revisão sistemática sobre a utilização do misoprostol em gestantes, de fato concluíram que o uso do misoprostol está associado à maior ocorrência de hiperestimulação uterina, sem contudo provocar alterações significativas da frequência cardíaca fetal.

Uma forma importante de avaliação da efetividade do Prostokos® em relação à fração do comprimido de Cytotec® pode ser obtida através da avaliação do tempo necessário para a mudança do índice de Bishop inicial. De maneira muito semelhante nos dois grupos, esse tempo foi, em média, de cerca de 19 horas. Esse tipo de avaliação não é comumente realizado nos demais estudos disponíveis sobre o tema, mas é necessário lembrar, contudo, que os casos avaliados quanto às diferentes apresentações de misoprostol tiveram um período de descanso noturno durante o qual era interrompida a administração da droga.

Dessa forma, os resultados desse estudo parecem dar suporte à recomendação para a utilização rotineira do Prostokos®, uma vez que seu desempenho clínico ofereceu a mesma efetividade e segurança observada com a fração do comprimido de Cytotec®, com a vantagem de se adequar o misoprostol às necessidades obstétricas.

Quanto aos resultados obtidos na comparação dos grupos segundo a dosagem utilizada (12,5µg ou 25µg), observou-se apenas significativa redução da dose total administrada no grupo de gestantes tratadas com doses de 12,5µg.

A princípio, este efeito parece ser bastante adequado. Menor dosagem, em geral, relaciona-se a menor risco de complicações maternas e perinatais, bem como menor desperdício de recursos financeiros atribuíveis ao método. No entanto, não foram observadas diferenças significativas em relação à incidência de partos vaginais, tempo de início da atividade uterina, duração do trabalho de parto, bem como ocorrência de complicações perinatais representadas por alterações cardiotocográficas, presença de mecônio no líquido amniótico e índices de Apgar de 1º e 5º minutos abaixo de sete.

Além disso, o número de doses administradas até duas foi semelhante entre os grupos. Um caso de gestante tratada com doses de 12,5µg fugiu à regra, razão pela qual foi excluído da análise de sobrevida. Esse caso, além de requerer um número de doses excessivamente elevado (12 doses de 12,5µg) em comparação com aquele observado nas demais gestantes dos dois grupos estudados, necessitou também do aumento da dose

(3 doses de 25µg), para que as mudanças cervicais ocorressem e o trabalho de parto pudesse ser iniciado. Este expressivo aumento do número de doses administradas obviamente se relacionou também com um maior desconforto e ansiedade da gestante, maior número de toques vaginais, bem como com maior tempo de internação hospitalar. Como o número de casos estudados foi pequeno, pode-se considerar a possibilidade de haver uma tendência em se retardar o preparo cervical e a indução do trabalho de parto, utilizando-se doses de 12,5µg, sem nenhum benefício em relação à incidência de cesárea e resultados perinatais.

Dessa forma, mesmo em se utilizando uma menor quantidade de misoprostol, quando se opta por doses de 12,5µg, as conseqüências podem não ser vantajosas.

Outra questão importante, contrária a essa redução da dose de 25µg de misoprostol, resulta da observação de outros três casos onde se optou pelo aumento da dose de 12,5µg para 25µg. Nesses casos, não foi administrado um número excessivo de doses antes da decisão pelo aumento da dosagem (máximo de 4 doses de 12,5µg). Isso poderia estar associado a uma eventual descrença do profissional que assistiu a parturiente, frente à utilização dessa nova dosagem. Dessa forma, embora doses de 12,5µg pudessem apresentar a mesma eficácia, poderiam não ter a mesma efetividade das doses de 25µg. É importante ainda lembrar que, no total, quatro casos originalmente aleatorizados para receber doses de 12,5µg de misoprostol (20%), tiveram esse regime posteriormente alterado para 25µg em diferentes tempos, pelo

juízo clínico de que as doses estavam sendo insuficientes para o desencadeamento de trabalho de parto.

Há que se considerar o fato de que a conquista de uma apresentação comercial do misoprostol adequada às necessidades obstétricas é recente e ainda está se concretizando. Seria esse o melhor momento para se propor uma nova dosagem terapêutica, diferente da que está se disponibilizando?

Uma crítica que poderia ser feita ao estudo diz respeito à opção pelo descanso noturno nas gestantes estudadas nas duas apresentações do misoprostol. Isso pode representar, a princípio, maior comodidade à gestante, no entanto, pode prolongar a duração do trabalho de parto, além de dificultar a comparação dos resultados obtidos com os encontrados em estudos que não procederam da mesma forma. Ressalta-se também o fato de que, nestes grupos de gestantes, a utilização de ocitocina foi relativamente baixa. No entanto, as incidências de cesárea foram elevadas. Poderia esse descanso noturno, de alguma forma, estar relacionado a esse fato? Esta resposta não pôde ser obtida com esses resultados, uma vez que não se analisaram as indicações de cesárea.

Outra crítica coerente ao estudo é o fato de que a quantidade do princípio ativo dos comprimidos de misoprostol manipulados de 12,5µg e 25µg não foi testada. Por este motivo, eventuais distorções atribuíveis a esta forma de apresentação não puderam ser detectadas.

Também, nos grupos de gestantes divididos quanto às diferentes dosagens, não se distinguiram os efeitos colaterais neonatais que pudessem ser atribuíveis à utilização de meperidina, e não ao misoprostol, considerando o conhecido efeito desta droga sobre o feto e recém-nascido, que a tem praticamente abolido da prática obstétrica. Nestes grupos também não se comparou a necessidade de suplementação com ocitocina na assistência ao trabalho de parto induzido com misoprostol.

Por último, também como crítica ao estudo, não foi realizada uma comparação das indicações de cesárea entre os grupos, tanto nos divididos pelas apresentações como pelas dosagens, porque este não foi um objetivo inicial dos estudos. Essa comparação poderia identificar as adversidades que levaram à realização de cesárea em cada método empregado, identificando ainda aquelas realizadas por falha de indução.

Na medida em que os métodos empregados para o preparo cervical e indução do parto ganham mais respaldo científico, bem como mais aceitação dos profissionais médicos e da população leiga, surgem algumas ilações. Considerando-se que a inegável contribuição desses métodos é observada no grupo de gestantes que, de fato, necessitam da antecipação do parto, teme-se que, com sua utilização mais liberal, a indução seletiva do trabalho de parto possa se estender às situações onde o seu início espontâneo pode ser aguardado. A posição do Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras em relação à indução do trabalho de parto é bastante clara: "A indução do parto é mundialmente aceita quando os benefícios suplantam os riscos em se aguardar

o início espontâneo do trabalho de parto” (ACOG; 2000). Conveniências médicas e/ou da própria gestante e de seus familiares, poderiam criar essas indesejadas situações. A possibilidade de se “programar” o parto vaginal, muito adequada à indisponibilidade de tempo do profissional que o assiste, e o anseio pelo nascimento do “filho”, do “neto”, poderiam levar, inadvertidamente, a uma conduta ativa frente ao trabalho de parto, sem nenhuma justificativa médica para tal procedimento (BLANCHARD et al., 2002).

WING et al. (2000), exalta a mudança no estilo de vida da mulher atual, que a faz exigir uma melhor “programação” do parto, seja pela realização da cesárea ou pela indução do trabalho de parto. Os autores se referem à indução do parto, nesses casos, como “indução eletiva do trabalho de parto”, a exemplo da cesárea eletiva. Já em 1977, quando as induções de parto ainda não eram tão frequentes, MAISELS et al. (1977), revisando mais de 1000 admissões em UTI neonatal em um hospital regional dos Estados Unidos, encontraram 18 recém-nascidos cujas complicações só podiam ser atribuídas à antecipação do parto, em um total de 38 casos em que o parto foi “eletivamente” realizado.

Também existe o receio de que, com a maior liberalidade e facilidade com que os trabalhos de parto sejam induzidos, suas restrições e contra-indicações não sejam rigorosamente respeitadas. Um bom exemplo disso é a não observância do maior risco de rotura uterina quando se utilizam prostaglandinas, naturais ou sintéticas, em gestantes com cirurgia uterina anterior (GHERMAN, McBRAYER, BROWING, 2000; SANCHEZ-RAMOS &

KAUNITZ, 2000). A ACOG (2000) manifesta-se frontalmente contrária a essa atitude, da mesma forma que a recomendação brasileira para sua utilização (BRASIL, 2001b). No entanto, ainda existem relatos de utilização de prostaglandinas em gestantes com cesárea anterior.

Existe ainda a preocupação com a possibilidade de se utilizarem as prostaglandinas em ambiente não hospitalar. Não existem muitos estudos na literatura que possam respaldar completamente essa conduta. O único estudo conhecido que avaliou a utilização ambulatorial do misoprostol para esta finalidade mostrou, embora com um número reduzido de mulheres, a efetividade do procedimento, sem aumento das complicações perinatais comparativamente ao uso de placebo (STITELY et al., 2000). A indução do trabalho de parto, assim como o parto que tem seu início espontâneo, são situações que exigem controle clínico materno-fetal rigoroso, obviamente não factível ambulatorialmente.

Assim, da mesma forma que se procuram criar mecanismos que respaldem as indicações de cesárea, através, por exemplo, da chamada “segunda opinião para cesárea”, mecanismos de “proteção” à antecipação do parto através da sua indução também deveriam ser criados, para que a utilização ética deste importante recurso seja preservada.

Por mais que se modifique o curso das gestações de alto risco, com o desenvolvimento de novas drogas, novas técnicas, incluindo procedimentos invasivos que atuam cirurgicamente sobre o concepto ainda no ambiente intra-

uterino, o chamado parto terapêutico deverá continuar sendo um valioso recurso dentro da atividade assistencial obstétrica.

A indução do trabalho de parto representa uma postura ativa frente a uma situação de risco, que na grande maioria das vezes não pode ser percebida pela gestante. Naturalmente, é mais fácil propor uma conduta terapêutica, mesmo que inovadora, frente a uma situação de doença sintomática do que na ausência de sintomas. Mudar o curso de uma situação que evolui espontaneamente requer precisão de conhecimentos aliada à experiência clínica, para que médicos e gestantes possam agir em comum acordo, e o recém-nascido possa, de fato, também se beneficiar com o tratamento proposto.

O melhor método para preparo cervical e indução do trabalho de parto provavelmente ainda não foi definido. Apesar disso, as prostaglandinas têm reconhecido destaque dentro do que se dispõe na atualidade (ACOG, 1995; ACOG, 2000; AQUINO & CECATTI, 2002). No entanto, ainda existem muitas incertezas. Dentre elas, o desconhecimento sobre sua farmacocinética, quando utilizada em baixas doses em gestações que cursam com o feto vivo (TEDESCO & CECATTI, 1998); a possível ocorrência de eventos raros, porém graves, como por exemplo a rotura uterina (HOFMEYR & GULMEZOGLU, 2002), e o ainda desconhecido risco de teratogenicidade existente em tentativas fracassadas de abortamento provocado (SONG, 2000). Mais estudos são necessários, dentro da realidade em que vivem nossas gestantes, para que se aprofunde o conhecimento científico da utilização do misoprostol na assistência

obstétrica. Seus resultados nos trarão, com certeza, mais segurança e coerência nas indicações de indução do trabalho de parto, ajudando a viabilizar a humanização do parto em nosso país.

De qualquer forma, os resultados dos dois estudos ora apresentados, originais e únicos até o momento, confirmam a tendência que já se delineava na literatura científica internacional, de que para o preparo cervical e indução do trabalho de parto em gestações de termo sem antecedentes de cesárea, o misoprostol constitui uma das melhores opções. Ainda mais, que 25µg é a menor dose útil para se conseguir tais efeitos e que uma apresentação específica para uso vaginal comercializada já com a dosagem recomendada é técnica e taticamente melhor que todas as outras alternativas adaptadas para a utilização da droga comercializada para via oral.

6. Conclusões

Diferentes apresentações do misoprostol:

1. A efetividade e segurança do Prostokos®, comprimido vaginal contendo 25µg de misoprostol, fabricado no Brasil, é equivalente à observada com a utilização vaginal de 1/8 do comprimido oral de 200µg, Cytotec®.
2. O tempo necessário para se obter índice de Bishop maior ou igual a seis foi semelhante com as duas formas de apresentação, em torno de 19 horas.
3. A proporção de partos por cesárea nos dois grupos estudados quanto às diferentes formas de apresentação do misoprostol não foi significativamente diferente, sendo elevada nos dois grupos, acima de 40%.
4. A necessidade de se conduzir o trabalho de parto com a utilização de ocitocina foi excepcional e similar nos dois grupos.
5. A proporção de alterações do trabalho de parto, representadas por taquissístolia, hipertonia e síndrome de hiperestimulação uterina, foram pouco freqüentes, de maneira semelhante nos dois grupos, bem como a ocorrência de efeitos colaterais maternos, representados por náuseas, vômitos, calafrios, febre e cefaléia.
6. A ocorrência de complicações perinatais associadas ao sofrimento fetal e hipóxia neonatal foi igualmente baixa nos dois grupos.

Diferentes dosagens do misoprostol:

1. Não houve vantagens em se utilizar doses de 12,5µg de misoprostol, em lugar de doses de 25µg, para o preparo cervical e indução do parto em gestantes de termo.
2. O tempo decorrente entre a administração da primeira dose do misoprostol e o início do trabalho de parto foi semelhante nos dois grupos, com valores em torno de 20 horas.
3. A duração do trabalho de parto foi muito parecida nos dois grupos, em torno de 7 horas.
4. O número de doses administradas foi semelhante nos dois grupos. A dose total administrada foi significativamente maior no grupo de gestantes tratadas com doses de 25µg de misoprostol.
5. Não se observaram diferenças significativas entre os grupos, em relação à via de parto, observando-se incidência de cesárea com valores próximos a 20%.
6. A incidência de complicações maternas e perinatais foi similarmente baixa nos dois grupos.

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(5 Pt 1)**:1108-12, 1999.
- ACOG. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS.
Induction and augmentation of labor. **ACOG Technical Bulletin nº 217**.
Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists,
1995.
- ACOG. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS.
ACOG committee opinion – Induction of labor with misoprostol. ***Int. J.***
Gynecol. Obstet., **69**:77-8, 2000.
- ALFIREVIC, Z.; HOWARTH, G.; GAUSSMANN, A. - Oral misoprostol for
induction of labour with a viable fetus (Cochrane Review). In: **The**
Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
- APGAR, V. – A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.
Anesth. Analg., **32**: 260-7, 1953.

- AQUINO, M.M.A. & CECATTI, J.G. - Misoprostol versus oxytocin for labor induction interm and post term pregnancy. Randomized controlled trial. **Sao Paulo Med. J.** 2002. (No prelo).
- 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.
- BARBOSA, R.M. & ARILHA, M. - The Brazilian experience with Cytotec. **Stud. Fam. Plann.**, **24**:236-40, 1993.
- BERNSTEIN, P. - Prostaglandin E₂ gel for cervical ripening and labour induction: a multicentre placebo-controlled trial. **Can. Med. Assoc. J.**, **145**:1249-54, 1991.
- 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.
- 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.
- BOULVAIN, M.; STAN, C.; IRION, O. - Membrane Sweeping for induction of labour (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2002a. Oxford: Update Software.

BOULVAIN, M.; KELLY, A.; LOHSE, C.; STAN, C.; IRION, O. – Mechanical methods for induction of labour (Cochrane Review) In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2002b. Oxford: Update Software.

BRASIL - Ministério da Saúde - Resolução CNS 251/97, publicada no **DOU** de 23/09/97. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, 1997.

BRASIL – Ministério da Saúde. Portaria 344 – 12/05/98 da ANVISA. **DOU** de 22/06/2001a. Seção 1, p.150.

BRASIL – Ministério da Saúde. Indução do parto. In: **Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001b.

BRICKER, L. & LUCKAS, M. – Amniotomy alone for induction of labour (Cochrane Review) In: **The Cochrane Library**, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

BROWN, C.L.; LUDWICAZK, M.H.; BLANCO, J.D.; HIRSCH, C.E. – Cervical dilatation: Accuracy of visual and digital examination. **Obstet. Gynecol.**, **81**:215-9, 1993.

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(5)**: 319-23, 1993.

BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; FAÚNDES, A. - Induction of labor with intravaginal misopostol in intrauterine fetal death. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **171**:538-41, 1994.

BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; FAÚNDES, A. – Low-dose vaginal misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, **49**:149-55, 1995a.

BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; BERGSTROM, S. - A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labor. *Gynecol. Obstet. Invest.*, **39**:252-6, 1995b.

BUGALHO, A.; FAÚNDES, A.; JAMISSE, L.; USFA, M.; MARIA, E.; BIQUE, C. - Evaluation of the effectiveness of vaginal misoprostol to induce first trimester abortion. *Contraception*, **53**:244-6, 1996.

BUGALHO, A.; MOCUMBI, S.; FAÚNDES, A.; DAVID, E. - Termination of pregnancies of <6 weeks gestation with a single dose of 800µg of vaginal misoprostol. *Contraception*, **61**:47-50, 2000.

CALDEYRO-BARCIA, R. – Efectos de contracciones uterinas anómalas sobre el feto humano. *Pediatría*, **29**:91-3, 1962.

CALDER, A. A. – New molecular challenges in the induction of cervical ripening: Nitric oxide – another factor in cervical ripening. *Hum. Reprod.*, **13**:250-51, 1998.

CECATTI, J. G. & PARPINELLI, M. A. – Indução do parto. In: GUARIENTO, A. R. & MAMEDE, J.A.V.- **Medicina Materno Fetal**. Editora Atheneu, Rio de Janeiro, 2001.

CHAWALISZ, K. & GARFIELD, R. E. – New molecular challenges in the induction of cervical ripening: Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. *Hum. Reprod.*, **13**:245-8, 1998.

- CHUA, S.; ARULKUMARAN, S.; KURUP, A.; ANANDAKUMAR, C.; TAY, D.; RATNAM, S. S. – Does prostaglandin confer significant advantage over oxytocin infusion for nulliparas with pre-labor rupture of membranes at term?. *Obstet. Gynecol.*, **77**:664-7, 1991.
- COHEN, W. & FRIEDMAN, E.A. (eds.) – **Management of labor**. Baltimore, University Park Press, 1983.
- COLLINS, P.W.; PAPPO, R.; DAJANI, E.Z. – Chemistry and synthetic development of misoprostol. *Dig. Dis. Sci.*, **30**:114-7, 1985.
- CONATEM. Comissão Nacional Técnica em Medicamentos - **CONATEM**. Parecer sobre uso obstétrico de misoprostol. Texto final aprovado na CONATEM em 8 de maio de 1998.
- COSTA, S.H. & VESSEY, M.P. – Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet* **341**:1258-61, 1993.
- CUNHA, M.; BUGALHO, A.; BIQUE, C.; BERGSTRÖM, S. - Induction of labor by vaginal misoprostol in patients with previous cesarean delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **78**:653-4, 1999.
- DECLARACIÓN DE HELSINKI – Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. *Bol. Of. Sanit. Panam.*, **108**:626-37, 1990.
- DUBLIN, S.; LYDON-ROCHELLE, M.; KAPLAN, R.C.; WATTS, D. H.; CRITCHLOW, C. W. – Maternal and neonatal outcomes after induction of labor without an identified indication. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **183**:986-94, 2000.

- EGARTER, C.H.; HUSSLEIN, P.W.; RAYBURNE, W.F. – Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E2 therapy: tocolytic treatment in 181 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **163**: 94-796, 1990.
- FLETCHER, H.M.; MITCHELL, S.; SIMEON, D.; FREDERICK, J.; BROWN, D. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **100**:641-4, 1993.
- FONSECA, W.; ALENCAR, A.J.C.; MOTA, F.S.B.; COELHO, H.L.L. – Misoprostol and congenital malformations. *Lancet*, **338**:56, 1991.
- FOONG, L. C.; VANAJA, K.; TAN, G.; CHUA, S. – Membrane sweeping in conjunction with labor induction. *Obstet. Gynecol.*, **96**:539-42, 2000.
- FUCHS, A. R.; FIELDS, M. J.; FREIDMAN, S.; SHEMESH, M.; IVELL, R. – Oxytocin and the timing of parturition. Influence of oxytocin receptor gene expression, oxytocin secretion, and oxytocin-induced prostaglandin F2 alpha and E2 release. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **395**:405-20, 1995.
- GABRIEL, R.; DARNAUD, T.; CHALOT, F.; GONZALES, N.; LEYMARIE, F.; QUEREUX, C. Transvaginal sonography of the uterine cervix prior to labor induction. *Ultras. Obstet. Gynecol.*, **19**:254-7, 2002.
- GARITE, T.J.; CASAL D.; GARCIA-ALONSO, A.; KREADEN, U.; JIMENEZ, G.; AYALA, J.A.; REIMBOLD, T. Fetal fibronectin: a new tool for the prediction of successful induction of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **175**:1516-21, 1996.
- GHERMAN, R. B.; McBRAYER S.; BROWING, J. Uterine rupture associated with vaginal birth after Cesarean section: a complication of intravaginal misoprostol? *Gynecol. Obstet. Invest.*, **50**:212-3, 2000.

GREYBUSH, M.; SINGLETON, C.; ATLAS, R. O.; BALDUCCI, J.; RUST, O.A.
Preinduction cervical ripening techniques compared. *J. Reprod. Med.*,
46:11-7, 2001.

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

HOFMEYR, G.J. – Misoprostol administered vaginally for cervical ripening and
labour induction in the third trimester. *The Cochrane Library*, **3**:1-17,
1998.

HOFMEYR, G.J. & GULMEZOGLU, A.M. – Vaginal misoprostol for cervical
ripening and induction of labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*,
Issue 2: 2002. Oxford: Update Software.

KAVANAGH, J.; KELLY, A.J.; THOMAS, J. – Hyaluronidase for cervical priming
and induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue
2, 2002. Oxford: Update Software.

KATZ, V.L.; FARMER, R.M.; DEAN, C.A., CARPENTER, M.E. – Use of
misoprostol for cervical ripening. *South Med. J.*, **93**:881-4, 2000.

KEIRSE, M.J.N.C. – Any prostaglandin-any route for cervical ripening. In: Enkin,
M.W. et al. - **Pregnancy and Childbirth Module. Cochrane Database of
Systematic Reviews**, Review 045334, 1992.

KELLY, A.J. & TAN, B. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and
induction of labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, **Issue 2**,
2002. Oxford: Update Software.

- KIMURA, T. – Regulation of the human oxytocin receptor in the uterus: a molecular approach. *Hum. Reprod. Update* **4**:615-24, 1998.
- LEE, E.T. – **Statistical methods for survival data analysis**. Lifetime Learning Publications, Belmont, 1980.
- LEPPERT, P. C. – Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **38**:267-79, 1995.
- LIU, H. S.; CHANG, Y. K.; CHU, T. Y.; YU, M. H.; CHEN, W. H. Extra-amniotic balloon with PGE2 versus extra-ovular Foley catheter with PGF2alpha in mid-trimester pregnancy termination. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **63**:51-4, 1998.
- MACEDO, R.M.; ÁVILA, I.; GONÇALVES, M.M. – Misoprostol no amadurecimento cervical e indução do parto. *Femina*, **26**:379-81, 1998.
- MAGANN, E.F.; PERRY, K.G.; DOCKERY, J. R.; BASS, J.D.; CHAUHAN, S.P.; MORRISON, J.C. – Cervical ripening before medical induction of labor: A comparison of prostaglandin E₂, estradiol, and oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **172**:1702-8, 1995.
- MAGOWAN, B.A.; BAIN, M.; JUSZCZAK, E.; MCINNENY, K. – Neonatal mortality amongst Scottish preterm singleton births (1985-1994). *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **105**:1005-10, 1998.
- MAHMOOD, T.A.; DICK, M.J.W.; SMITH, N.C.; TEMPLETON, A.A. – Role of prostaglandin in the management of prelabour rupture of the membranes at term. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **99**:112-7, 1992.

- MAIA FILHO, N. L.; MATHIAS, L.; PITA PEDRO, A. T. S.; FIGUEIREDO, R. C. – Comparação entre exame especular e digital. *J. Bras. Ginecol.*, **105**:309-11, 1995.
- MAIA FILHO, N. L.; TEDESCO, R. P.; MATHIAS, L.; RIBEIRO, A. S.; ARAÚJO, A. M. – Misoprostol (25mcg) na indução de parto com feto vivo. *GO Atual*, **9**:41-6, 1998.
- MAISELS, M.J.; REES, R.; MARKS, K.; FRIEDMAN, Z. Elective delivery of the term fetus. An obstetrical hazard. *JAMA*, **238**:2036-9, 1977.
- MARANDY, E. E.; KANAYAMA, N.; KOBAYASHI, H.; KHATUN, S.; LIPING, S.; KOBAYASHI, T.; TERAQ, T. The role of hyaluronic acid as a mediator and regulator of cervical ripening. *Hum. Reprod.*, **12**:1080-8, 1997.
- MARGULIES, M.; CAMPOS PEREZ, G.; VOTO, L.S. – Misoprostol to induce labor (letter). *Lancet*, **339**:64, 1992.
- MARIANI NETO, C.; LEÃO, E. J., PAES BARRETO, E. M. C.; KENJ, G.; AQUINO, M. M. A.; TUFFI, V. H. B. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. *Rev. Paul. Med.*, **105**:325-8, 1987.
- MATHES, A.C.S.; CUNHA, P.C., MASSONI DO PRADO, M.F. – Maturação Cervical na Gestação: Opções Terapêuticas. *Femina*, **27**:639-42, 1999.
- MEIKLE, S. F.; BISSELL, M. E.; FREEDMAN, W. L.; GIBBS, R. S. – A retrospective review of the efficacy and safety of prostaglandin E₂ with premature rupture of the membranes at term. *Obstet. Gynecol.*, **80**:76-9, 1992.

- MORAES FILHO, O. B. – **Misoprostol versus sonda Foley e ocitocina para indução do parto**. Campinas, 2002. [Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas].
- MOZURKEWICH, E. L. & HUTTON, E. K. – elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **183**: 1187-97, 2000.
- NORMAN, J. E.; THOMSON, A. J.; GREER, I. A. – New molecular challenges in the induction of cervical ripening: Cervical ripening after nitric oxide. **Hum. Reprod.**, **13**:251-2, 1998.
- ORHUE, A.A.E. – Incremental increases in oxytocin infusion regimens for induction of labor at term in primigravidas: a randomized controlled trial. **Obstet. Gynecol.**, **83**: 229-32, 1994.
- PASTUSZAK, A. L.; SCHÜLER, L.; SPECK-MARTINS, C.E.; COELHO, K. F.A., CORDELLO, S. M.; VARGAS, F.; BRUNONI, D.; SCHWARZ, I. V.D.; LARRANDABURU, M. D.; SAFATTLE, H.; MELONI, V. F. A.; KOREN, G. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' Syndrome in infants. **New Engl. J. Med.**, **338**:1881-5, 1998.
- POMA, P.A. – Cervical ripening. A review and recommendations for clinical practice. **J. Reprod. Med.**, **44**:657-68, 1999.
- RAY, D. A. & GARITE, T. J. – Prostaglandin E₂ for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **166**:836-43, 1992.

- RAMSEY, P. S.; HOGG, B. B.; SAVAGE, K. G.; WINKLER, D. D.; OWEN, J.
Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the mid trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **183**:1100-2, 2000.
- REZAPOUR, M.; BACKSTROM, T.; ULMSTEN, U. – Myometrial steroid concentration and oxytocin receptor density in parturient women at term. *Steroids* **61**:338-44, 1996.
- ROMERO, R. – New molecular challenges in the induction of cervical ripening: Clinical application of nitric oxide donors and blockers. *Hum. Reprod.*, **13**:248-50, 1998.
- ROZENBERG, P.; GILLET, A.; VILLE, Y. – Transvaginal sonographic examination of the cervix in asymptomatic pregnant women: review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, **19**:302-11, 2002.
- SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A. M.; CONNOR, P. M. – Hygroscopic cervical dilators and prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening. *T. J. Reprod. Med.*, **37**:355-9, 1992.
- SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A.M.; WEARS, R.L.; DELKE, I.; GAUDIER, F.L. – Misoprostol for cervical ripening and labor induction: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.*, **89**:633-42, 1997.
- SANCHEZ-RAMOS, L. & KAUNITZ, A. M. – Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of literature. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **43**:475-88, 2000.

- SATIN, A. J., LEVENO, K. J., SHERMAN, M.L., MCINTIRE, D. D. – Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **166**:1260-1, 1992.
- SCHOENHARD, G.; OPPERMANN, J.; KOHN, F. E. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Dig. Dis. Sci.*, **30**:126S-128S, 1985.
- SCISCIONE, A. C.; McCULLOUGH, H.; MANLEY, J. S.; SHLOSSMAN, P. A.; POLLOCK, M.; COLMORGEN, G. H. A prospective, randomized comparison of Foley catheter insertion versus intracervical prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **180(1 Pt 1)**:55-60, 1999.
- SENIOR, J.; MARSHALL, K.; SANGHA, R.; CLAYTON, J.K. – In vitro characterisation of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br. J. Pharm.*, **108**:501-6, 1993.
- SHEARER, E. Cesarean section: medical benefits and costs. *Soc. Sci. Med.*, **37**:1223-31, 1993.
- SILVA MATHES, A.C.; CUNHA, S.P.; DO PRADO, M.F. Maturação Cervical na Gestação: Opções Terapêuticas. *Femina*, **27**:639-42, 1999.
- SONG, J. – Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv.*, **55**:503-10, 2000.
- SPALLICCI, M. D. B.; ALBUQUERQUE, P. B.; SINGER, J. M.; ZUGAIB, M. Ação da hialuronidase na maturação do colo uterino em gestações a termo: um estudo piloto / Cervical uterine ripening with hyaluronidase in pregnancy at term. *Rev. Med. Hosp. Univ.*, **9**:51-5, 1999.

- SPALLICCI, M. D. B.; CHIEA, M. A.; ALBUQUERQUE, P. B.; SINGER, J. M.; BITTAR, R. E.; ZUGAIB, M. Ação da hialuronidase na maturação do colo uterino em gestações a termo / Uterine cervix ripening with hyaluronidase in pregnancies at term. *Rev. Ginecol. Obstet.*, **11**:93-102, 2000.
- 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.
- STUBBS, T.M. - Oxytocin for labor induction. *Clin. Obstet. Gynecol.*, **43**:489-94, 2000.
- SURITA, F. G. C.; CECATTI, J.G.; PARPINELLI, M.A.; PINTO E SILVA, J.L. Misoprostol versus laminaria for cervical ripening in fetal death. *Rev. Ciências Med.*, 2002 (no prelo).
- TAM, W.H.; TAI, S.M.; ROGERS, M.S. – Prediction of cervical response to prostaglandin E2 using fetal fibronectin. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **78**:861-5, 1999.
- TANG, O. S.; SCHWEER, H.; SEYBERTH, H.W.; LEE, S.W.H.; CHUNG HO, P. – Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum. Reprod.*, **17**:332-6, 2002a.
- TANG, O.S.; MIAO, B.Y.; LEE, S.W.H.; CHUNG HO, P. – Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Hum. Reprod.*, **17**:654-8, 2002b.

- TEDESCO, R.P. & CECATTI, J.G. – Farmacocinética do misoprostol, administrado por via vaginal, em diferentes grupos de gestantes. **Projeto de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP**, 1998. Processo FAPESP 98/16467-3 (Mimeo).
- WATSON, W.J.; STEVENS, D.; WELTER, S. – Factors predicting successful labor induction. *Obstet. Gynecol.*, **88**:990-2, 1996.
- WARE, V. & RAYNOR, B. D. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **182**: 1030-2, 2000.
- 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**:1804-10, 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. Labor induction with misoprostol. *Am. J. Obstet Gynecol.*, **181**:339-45, 1999.
- 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**:1155-60, 1999.
- WING, D. A. Elective induction of labor in the USA. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, **12**:457-62, 2000.

- WING, D.A.; FASSETT, M.J.; MISHELL, D.R. - Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. ***Obstet. Gynecol.***, **96**:543-8, 2000.
- 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.
- 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

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

9. Anexos

ANEXO 1 – CHECK LIST: MISOPROSTOL EM DUAS DIFERENTES APRESENTAÇÕES

	Sim	Não
• Grávidas com indicação de indução de parto	☒	☐
• Membranas íntegras	☒	☐
• Colo imaturo (Bishop < 6)	☒	☐
• Aceitação voluntária de participar na pesquisa	☒	☐
• Feto vivo	☒	☐
• Idade gestacional de 32 semanas ou mais, pela amenorréia.	☒	☐
• Consentimento livre e esclarecido lido e assinado	☒	☐
• Cicatriz de cesárea ou outra cicatriz uterina	☐	☒
• Sofrimento fetal que contra-indique o trabalho de parto	☐	☒
• Gravidez gemelar	☐	☒
• Discordância entre idade gestacional pela amenorréia e por Ultra-som realizado até as 20 semanas, maior que duas semanas.	☐	☒

ANEXO 2 – FORMULÁRIO: MISOPROSTOL EM DUAS DIFERENTES

APRESENTAÇÕES

Ensaio clínico: Misoprostol em duas diferentes apresentações

No. do Prontuário: _____

Nome: _____

Número da pesquisa: Medicamento: Prostokos® ☐ Citotec® ☐

Idade: ____/____/____ (anos completos)

Cor: Branca ☐ Negra ☐ Amarela ☐ Parda ☐

Estado Conjugal: Casada ☐ Solteira ☐ Viúva ☐ Separada ☐

Grau de Instrução: Analfabeta ☐ até 1º Grau ☐ 2º Grau ☐ Superior ☐

Paridade: Número de partos vaginais com RN de 500 gramas ou mais, anteriores à atual gravidez

Indicação da indução de parto: Diagnóstico materno ou fetal que motivou a indicação da interrupção da gravidez _____

Índice de Bishop (antes do início da indução):

Administração de misoprostol: Dia ____/____/____ Hora: _____

De 0 a 6 horas pós-tratamento:

Taquisitolia: ☐ Sim ☐ Não Duração minutos

Hipertonia: ☐ Sim ☐ Não Sofrimento fetal: ☐ Sim ☐ Não

Síndrome de hiperstimulação uterina: Sim ☐ Não ☐

Líquido amniótico (LA): LA claro ☐ tinto de mecônio ☐ mecônio espesso ☐

Diarréia materna:	Presente	☐	Ausente	☐
Náuseas:	Presente	☐	Ausente	☐
Vômitos:	Presente	☐	Ausente	☐
Calafrios:	Presente	☐	Ausente	☐
Cefaléia:	Presente	☐	Ausente	☐

Temperatura máxima no período: _____°C

Índice de Bishop: ☐☐

De 6.1 a 12 horas pós-tratamento:

Taquisitolia: ☐ Sim Não ☐ Duração ☐☐ minutos

Hipertonia: ☐ Sim Não ☐ Sofrimento fetal ☐ Sim Não

Síndrome de hiperstimulação uterina: Sim ☐ Não ☐

Líquido amniótico (LA): LA claro ☐ tinto de mecônio ☐ mecônio espesso ☐

Diarréia materna:	Presente	☐	Ausente	☐
Náuseas:	Presente	☐	Ausente	☐
Vômitos:	Presente	☐	Ausente	☐
Calafrios:	Presente	☐	Ausente	☐
Cefaléia:	Presente	☐	Ausente	☐

Temperatura máxima no período: _____°C

Índice de Bishop: ☐☐

De 12.1 a 24 horas pós-tratamento:

Taquisitolia: ☐ Sim Não ☐ Duração ☐☐ minutos

Hipertonia: ☐ Sim Não ☐ Sofrimento fetal ☐ Sim Não

Síndrome de hiperstimulação uterina: Sim ☐ ☐

Líquido amniótico (LA): LA claro ☐ tinto de mecônio ☐ mecônio espesso ☐

Diarréia materna:	Presente	☐	Ausente	☐
Náuseas:	Presente	☐	Ausente	☐
Vômitos:	Presente	☐	Ausente	☐
Calafrios:	Presente	☐	Ausente	☐
Cefaléia:	Presente	☐	Ausente	☐

Temperatura máxima no período: _____°C

Índice de Bishop: ☐☐

De 24.1 a 30 horas pós-tratamento:

Taquisitolia: Sim Não ☐ Duração ☐☐ minutos

Hipertonia: ☐ Sim Não ☐ Sofrimento fetal: Sim Não

Síndrome de hiperstimulação uterina: ☐ Sim Não

Líquido amniótico (LA): LA claro ☐ tinto de mecônio ☐ mecônio espesso ☐

Diarréia materna:	Presente	☐	Ausente	☐
Náuseas:	Presente	☐	Ausente	☐
Vômitos:	Presente	☐	Ausente	☐
Calafrios:	Presente	☐	Ausente	☐
Cefaléia:	Presente	☐	Ausente	☐

Temperatura máxima no período: _____°C

Índice de Bishop: ☐☐

De 30.1 a 36 horas pós-tratamento:

Taquisitolia: Sim N ☐ Duração ☐☐ minutos

Hipertonia: ☐ Sim Não ☐ Sofrimento fetal ☐ Sim Não

Síndrome de hiperstimulação uterina: ☐ Sim Não

Líquido amniótico (LA): LA claro ☐ tinto de mecônio ☐ mecônio espesso ☐

Diarréia materna:	Presente	☐	Ausente	☐
Náuseas:	Presente	☐	Ausente	☐
Vômitos:	Presente	☐	Ausente	☐
Calafrios:	Presente	☐	Ausente	☐
Cefaléia:	Presente	☐	Ausente	☐

Temperatura máxima no período: _____°C

Índice de Bishop: ☐☐

De 36.1 a 48 horas pós-tratamento:

Taquisitolia: Sim Não ☐ Duração ☐☐ minutos

Hipertonia: Sim Não ☐ Sofrimento fetal ☐ Sim Não

Síndrome de hiperstimulação uterina: Sim ☐ Não ☐

Líquido amniótico (LA): LA claro ☐ tinto de mecônio ☐ mecônio espesso ☐

Diarréia materna: Presente ☐ Ausente ☐

Náuseas: Presente ☐ Ausente ☐

Vômitos: Presente ☐ Ausente ☐

Calafrios: Presente ☐ Ausente ☐

Cefaléia: Presente ☐ Ausente ☐

Temperatura máxima no período: _____ °C

Índice de Bishop: ☐☐

Data e hora do parto: __/__/__ horas ☐☐ minutos ☐☐

Forma de parto: Vaginal ☐ Cesárea ☐

Quantidade de ocitocina administrada até o parto: _____

PH da artéria umbilical: , ☐ ☐☐

Apgar do RN no 1º minuto de vida ☐☐ aos 5 minutos ☐☐

Idade gestacional pediátrica (Capurro): _____ (semanas completas)

Peso do RN: _____ (gramas) Hipóxia neonatal: Presente ☐ Ausente ☐

Dias de internação na UTI neonatal: ☐☐ horas Não internado: 00 Mais de 87:88
(não inclui cuidados intermediários)

Estado do RN na alta: Vivo sano ☐ Vivo com problemas ☐
Morte neonatal até 24 horas ☐ Morte neonatal > 24 hs. ☐
Morte fetal ☐

Tempo desde administração do misoprostol até atingir Bishop ≥ 6 : _____ (horas completas)

Tempo desde administração do misoprostol até o parto: _____ (horas completas)

Temperatura máxima desde a administração de misoprostol até o parto: _____ °C

ANEXO 3 – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Misoprostol em duas diferentes apresentações CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,, declaro ter sido informada que está se fazendo uma pesquisa em que se compara o medicamento que até agora se usava para provocar o parto antecipadamente, com um novo produto produzido no Brasil, que contém o mesmo medicamento na dosagem recomendada mundialmente. Este medicamento chama-se misoprostol, conhecido no Brasil com o nome comercial de Cytotec®.

O produto importado que se usava até agora requeria dividir um comprimido em oito partes, para se obter a dosagem apropriada. O produto nacional já tem essa dosagem em um comprimido que não é preciso dividir. Foi informada também, que o produto nacional ainda não foi aprovado no Brasil, e que justamente esta pesquisa tem como propósito verificar que o efeito do medicamento Brasileiro não é diferente do importado.

Se eu aceitar participar na pesquisa, serei medicada com quaisquer uma das duas formas de administrar o medicamento. Será feito toque vaginal antes de iniciar o medicamento e 6, 12, 24, 30, 36 e 48 horas após, dependendo do quanto demore para iniciar-se o parto. Além disso, será feito o registro da frequência dos batimentos do coração do feto e das contrações do meu útero, várias vezes durante o período de tratamento até o parto.

Não terei nenhum benefício pela minha participação na pesquisa nem terei maiores riscos que se não participar. A única possibilidade de algum risco seria se o medicamento nacional estivesse mal dosificado, mas terei um seguimento muito de perto para cuidar que, se isto acontecer, possam ser tomadas as medidas para que não tenha consequências para mim ou para meu filho.

Não receberei nenhuma forma de pagamento pela participação, mas terei todos os cuidados médicos necessários sem custo, quaisquer que seja a evolução de meu tratamento na Maternidade.

Sei que posso negar-me a participar na pesquisa, sem nenhum prejuízo para o tratamento que estou recebendo e continuarei recebendo neste hospital no futuro.

Fui informada, ainda, que será guardada a confidencialidade de meu nome, e que não serei identificada por ninguém, que não sejam os médicos que serão responsáveis de meu tratamento.

Nome da paciente _____

Assinatura _____

Nome do médico _____

Assinatura _____

ANEXO 4 - CHECK-LIST: MISOPROSTOL EM DUAS DIFERENTES DOSAGENS

	SIM	NÃO
1. GESTAÇÃO ÚNICA		
2. DIAGNÓSTICO COMPROVADO		
3. AUSÊNCIA DE TP		
4. AUSÊNCIA DE FEBRE		
5. AUSÊNCIA DE CESÁREA OU HISTEROTOMIA		
6. AUSÊNCIA DE CONTRA-IND. AO PARTO VAGINAL		
7. AUSÊNCIA DE HEMORRAGIA GENITAL		
8. AUSÊNCIA DE ANEMIA SEVERA		
9. AUSÊNCIA DE INCAPACIDADE FÍSICA OU MENTAL		
10. AUSÊNCIA DE SENSIBILIDADE AO MISOPROSTOL		
11. AUSÊNCIA DE USO DE OUTROS MEDICAMENTOS (c/ exceção de vitaminas, analgésicos, insulina e anti-hipertensivos)		
12. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ASSINADO		
13. APRESENTAÇÃO CEFÁLICA		
14. AUSÊNCIA DE SOFRIMENTO FETAL		
15. INDICAÇÃO DE INDUÇÃO DO TP		

O caso é considerado elegível apenas se todas as respostas obtidas forem afirmativas

ANEXO 5- FORMULÁRIO: MISOPROSTOL EM DUAS DIFERENTES DOSAGENS

FORMULÁRIO PADRONIZADO

Ensaio clínico e farmacológico: Farmacocinética do Misoprostol

Data de admissão: ____ / ____ / ____ RG

GRUPO: ☐

- 1 - Abortamento retido
- 2 - Óbito fetal com > 20 sem
- 3 - Pós-datismo
- 4 - Hipertensão arterial

Dosagem ☐ ☐ ☐ mcg

Seção 1: Identificação

1.1 Idade ☐ ☐

1.2 Cor ☐ ☐ branca (1) negra (2) parda(3)

1.3 Escolaridade ☐ 1º G. completo (1) 2º G. incompleto ou mais (2)

1.4 Paridade ☐ nulíparas (1) múltiparas (2)

1.5 Idade gestacional (amenorréia e/ou ultra-sonografia): ☐ ☐ sem.

Seção 2: Acompanhamento

2.1 Monitorização fetal eletrônica anteparto: ☐

reativo/reativo (1) não reativo/reativo (2) hiporreativo (3) não reativo/não reativo (4) não realizado (5)

2.2 Avaliação do colo uterino no primeiro toque: ☐ ☐
(índice de Bishop)

2.3 Δt admissão – 1ª dose: ☐ ☐ ☐ min.

2.4 Nº de doses administradas: ☐

Seção 3: Resultados

3.1 Níveis séricos do ácido misoprostólico (em pg/ml)

7.5min ☐ ☐ ☐ 15min ☐ ☐ ☐ 30min ☐ ☐ ☐ 45min ☐ ☐ ☐
60 min ☐ ☐ ☐ 90min ☐ ☐ ☐ 120min ☐ ☐ ☐ 240min ☐ ☐ ☐
300min ☐ ☐ ☐ 360min ☐ ☐ ☐

3.2 Monitorização fetal eletrônica intraparto: ☐

reativo (1) DIP I (2) DIP II (3) não realizado (4)

3.3 Tipo de parto: ☐ vaginal (1) cesárea (2)

3.4 Indicação de cesárea: ☐

sofrim. fetal (1) falha de indução (2) DCP (3) outra (4) qual?

NSA (5)

3.5 Curetagem uterina: ☐

sim (1) não (2)

3.6 Apgar 1º min. ☐ ☐

3.7 Apgar 5º min. ☐ ☐

3.8 Mecônio: ☐

sim (1) não (2)

3.9 Efeitos colaterais maternos: ☐

febre (1) náuseas/vômitos (2) diarreia (3) hemorragia (4) rotura uterina (5)
NSA (6)

3.10 Síndrome hiperestimulação uterina: ☐

sim (1) não (2)

3.11 Meperidina: ☐

sim (1) não (2)

3.12 Peridural: ☐

sim (1) não (2)

3.13 Δt 1ª dose – início ativ.: ☐ ☐ ☐ min.

3.14 Δt início ativ. uterina – expulsão conteúdo/término do parto: ☐ ☐ ☐
☐ min.

3.15 Δt 1ª dose – expulsão conteúdo/término parto: ☐ ☐ ☐ ☐ min.

NSA – não se aplica

ANEXO 6 - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Estudo clínico e farmacológico do Misoprostol na Gestação Grupos de gestantes com pós-datismo ou hipertensão arterial

Pesquisador: Ricardo Porto Tedesco

Eu, _____, abaixo
assinada,
aceito participar como voluntária no estudo desenvolvido por este Hospital,
ciente de que:

- apresento uma gravidez que se prolonga além da data prevista para o nascimento ou que está complicada por aumento da pressão arterial, necessitando por isso interrompê-la;
- fui informada de que para isto há a necessidade de se utilizar um medicamento para tentar estimular as contrações uterinas e dilatar o colo do meu útero;
- também fui informada de que ainda não se determinou definitivamente qual é a melhor forma de obter esta estimulação;
- sei que serão colhidas amostras do meu sangue para a dosagem do medicamento que estará sendo administrado pela vagina;

- sei que serão estudadas outras gestantes, algumas com situações semelhantes a minha, e que a participação delas será exatamente como a minha;
- sei que com este estudo espera-se diminuir o número de cesáreas realizadas em gestantes com a situação como a minha;
- sei que posso desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem prejudicar a atenção médica que receberei;
- sei que minha participação no estudo não será paga, nem meu nome divulgado, e que os resultados serão utilizados apenas cientificamente para ajudar outras grávidas com o mesmo problema.

Nome da paciente _____

Assinatura _____

Nome do médico _____

Assinatura _____

ANEXO 7

Porcentagem acumulada de casos que atingiram IB ≥ 6 em função do tempo a partir do início da indução e da apresentação do misoprostol

Tempo Bishop=6	Prostokos			Cytotec		
	N	%	% Acum	n	%	% Acum
1	0	0,0	0,0	1	1,9	1,9
2	1	2,1	2,1	0	0,0	1,9
3	1	2,1	4,2	0	0,0	1,9
4	5	10,4	14,6	3	5,8	7,7
5	3	6,3	20,8	1	1,9	9,6
6	6	12,5	33,3	4	7,7	17,3
7	0	0,0	33,3	2	3,8	21,2
8	1	2,1	35,4	4	7,7	28,8
9	2	4,2	39,6	0	0,0	28,8
10	0	0,0	39,6	0	0,0	28,8
11	0	0,0	39,6	0	0,0	28,8
12	3	6,3	45,8	5	9,6	38,5
13	1	2,1	47,9	0	0,0	38,5
14	1	2,1	50,0	1	1,9	40,4
15	0	0,0	50,0	1	1,9	42,3
16	0	0,0	50,0	1	1,9	44,2
17	2	4,2	54,2	1	1,9	46,2
18	1	2,1	56,3	2	3,8	50,0
19	1	2,1	58,3	1	1,9	51,9
20	1	2,1	60,4	4	7,7	59,6
21	1	2,1	62,5	1	1,9	61,5
22	1	2,1	64,6	1	1,9	63,5
23	0	0,0	64,6	1	1,9	65,4
24	4	8,3	72,9	1	1,9	67,3
25	0	0,0	72,9	1	1,9	69,2
26	0	0,0	72,9	2	3,8	73,1
27	0	0,0	72,9	0	0,0	73,1
28	0	0,0	72,9	1	1,9	75,0
29	2	4,2	77,1	0	0,0	75,0
30	1	2,1	79,2	3	5,8	80,8
31	0	0,0	79,2	1	1,9	82,7
32	0	0,0	79,2	1	1,9	84,6
33	1	2,1	81,3	0	0,0	84,6
34	0	0,0	81,3	0	0,0	84,6
35	1	2,1	83,3	0	0,0	84,6
36	1	2,1	85,4	1	1,9	86,5
37	0	0,0	85,4	1	1,9	88,5
38	0	0,0	85,4	0	0,0	88,5
39	0	0,0	85,4	0	0,0	88,5
40	1	2,1	87,5	0	0,0	88,5
41	0	0,0	87,5	1	1,9	90,4
42	1	2,1	89,6	0	0,0	90,4

Tempo Bishop=6	Prostokos			Cytotec		
	N	%	% Acum	n	%	% Acum
43	0	0,0	89,6	1	1,9	92,3
44	2	4,2	93,8	0	0,0	92,3
45	0	0,0	93,8	0	0,0	92,3
46	0	0,0	93,8	0	0,0	92,3
47	0	0,0	93,8	0	0,0	92,3
48	1	2,1	95,8	1	1,9	94,2
49	0	0,0	95,8	1	1,9	96,2
50	0	0,0	95,8	0	0,0	96,2
51	0	0,0	95,8	0	0,0	96,2
52	0	0,0	95,8	1	1,9	98,1
53	1	2,1	97,9	0	0,0	98,1
54	0	0,0	97,9	0	0,0	98,1
55	0	0,0	97,9	0	0,0	98,1
56	0	0,0	97,9	0	0,0	98,1
57	0	0,0	97,9	0	0,0	98,1
58	0	0,0	97,9	0	0,0	98,1
59	0	0,0	97,9	0	0,0	98,1
60	0	0,0	97,9	1	1,9	100,0
61	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
62	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
63	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
64	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
65	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
66	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
67	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
68	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
69	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
70	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
71	0	0,0	97,9	0	0,0	100,0
72	1	2,1	100,0	0	0,0	100,0
Total	48	100,0	-	52	100,0	-

ANEXO 8

Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo a partir do início da indução e da apresentação do misoprostol

Tempo 2 até o Parto	Prostokos			Cytotec		
	n	%	% Acum	n	%	% Acum
1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
2	1	1,7	1,7	1	1,7	1,7
3	0	0,0	1,7	0	0,0	1,7
4	1	1,7	3,3	0	0,0	1,7
5	2	3,3	6,7	1	1,7	3,3
6	4	6,7	13,3	0	0,0	3,3
7	3	5,0	18,3	4	6,7	10,0
8	5	8,3	26,7	1	1,7	11,7
9	1	1,7	28,3	2	3,3	15,0
10	1	1,7	30,0	1	1,7	16,7
11	0	0,0	30,0	2	3,3	20,0
12	1	1,7	31,7	1	1,7	21,7
13	0	0,0	31,7	0	0,0	21,7
14	2	3,3	35,0	1	1,7	23,3
15	1	1,7	36,7	0	0,0	23,3
16	0	0,0	36,7	0	0,0	23,3
17	0	0,0	36,7	0	0,0	23,3
18	1	1,7	38,3	0	0,0	23,3
19	1	1,7	40,0	3	5,0	28,3
20	2	3,3	43,3	4	6,7	35,0
21	0	0,0	43,3	1	1,7	36,7
22	2	3,3	46,7	3	5,0	41,7
23	3	5,0	51,7	0	0,0	41,7
24	2	3,3	55,0	2	3,3	45,0
25	0	0,0	55,0	2	3,3	48,3
26	1	1,7	56,7	1	1,7	50,0
27	0	0,0	56,7	2	3,3	53,3
28	0	0,0	56,7	3	5,0	58,3
29	1	1,7	58,3	2	3,3	61,7
30	0	0,0	58,3	2	3,3	65,0
31	0	0,0	58,3	1	1,7	66,7
32	0	0,0	58,3	2	3,3	70,0
33	1	1,7	60,0	1	1,7	71,7
34	0	0,0	60,0	1	1,7	73,3
35	1	1,7	61,7	0	0,0	73,3
36	2	3,3	65,0	1	1,7	75,0
37	0	0,0	65,0	0	0,0	75,0
38	2	3,3	68,3	1	1,7	76,7
39	0	0,0	68,3	0	0,0	76,7
40	2	3,3	71,7	0	0,0	76,7
41	0	0,0	71,7	0	0,0	76,7
42	0	0,0	71,7	0	0,0	76,7
43	0	0,0	71,7	0	0,0	76,7

Tempo 2 até o Parto	Prostokos			Cytotec		
	n	%	% Acum	n	%	% Acum
44	0	0,0	71,7	0	0,0	76,7
45	0	0,0	71,7	0	0,0	76,7
46	1	1,7	73,3	0	0,0	76,7
47	1	1,7	75,0	1	1,7	78,3
48	0	0,0	75,0	1	1,7	80,0
49	0	0,0	75,0	0	0,0	80,0
50	0	0,0	75,0	2	3,3	83,3
51	3	5,0	80,0	2	3,3	86,7
52	0	0,0	80,0	0	0,0	86,7
53	0	0,0	80,0	0	0,0	86,7
54	0	0,0	80,0	0	0,0	86,7
55	0	0,0	80,0	3	5,0	91,7
56	1	1,7	81,7	1	1,7	93,3
57	0	0,0	81,7	0	0,0	93,3
58	0	0,0	81,7	0	0,0	93,3
59	1	1,7	83,3	0	0,0	93,3
60	3	5,0	88,3	0	0,0	93,3
61	1	1,7	90,0	0	0,0	93,3
62	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
63	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
64	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
65	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
66	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
67	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
68	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
69	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
70	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
71	0	0,0	90,0	0	0,0	93,3
72	0	0,0	90,0	1	1,7	95,0
73	0	0,0	90,0	0	0,0	95,0
74	0	0,0	90,0	0	0,0	95,0
75	0	0,0	90,0	0	0,0	95,0
76	1	1,7	91,7	0	0,0	95,0
77	0	0,0	91,7	0	0,0	95,0
78	0	0,0	91,7	0	0,0	95,0
79	1	1,7	93,3	2	3,3	98,3
80	1	1,7	95,0	0	0,0	98,3
81	0	0,0	95,0	0	0,0	98,3
82	1	1,7	96,7	0	0,0	98,3
83	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
84	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
85	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
86	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
87	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
88	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
89	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
90	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
91	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
92	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3

Tempo 2 até o Parto	Prostokos			Cytotec		
	n	%	% Acum	n	%	% Acum
93	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
94	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
95	0	0,0	96,7	0	0,0	98,3
96	1	1,7	98,3	0	0,0	98,3
97	0	0,0	98,3	0	0,0	98,3
98	0	0,0	98,3	0	0,0	98,3
99	1	1,7	100,0	1	1,7	100,0
Total	60	100,0	-	60	100,0	-

ANEXO 9

Porcentagem acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo total a partir do início do preparo e indução, segundo dosagem do misoprostol

Tempo Total	25 mcg Misoprostol			12,5 mcg Misoprostol		
	N	%	% A	n	%	% A
8	2	10,0	10,0	1	5,3	5,3
9	0	0,0	10,0	1	5,3	10,5
10	0	0,0	10,0	0	0,0	10,5
11	1	5,0	15,0	0	0,0	10,5
12	0	0,0	15,0	0	0,0	10,5
13	0	0,0	15,0	1	5,3	15,8
14	1	5,0	20,0	0	0,0	15,8
15	0	0,0	20,0	2	10,5	26,3
16	0	0,0	20,0	1	5,3	31,6
17	0	0,0	20,0	0	0,0	31,6
18	0	0,0	20,0	1	5,3	36,8
19	2	10,0	30,0	1	5,3	42,1
20	4	20,0	50,0	0	0,0	42,1
21	0	0,0	50,0	2	10,5	52,6
22	2	10,0	60,0	0	0,0	52,6
23	0	0,0	60,0	0	0,0	52,6
24	1	5,0	65,0	0	0,0	52,6
25	0	0,0	65,0	1	5,3	57,9
26	0	0,0	65,0	0	0,0	57,9
27	0	0,0	65,0	1	5,3	63,2
28	2	10,0	75,0	1	5,3	68,4
29	0	0,0	75,0	0	0,0	68,4
30	0	0,0	75,0	1	5,3	73,7
31	1	5,0	80,0	0	0,0	73,7
32	0	0,0	80,0	0	0,0	73,7
33	1	5,0	85,0	0	0,0	73,7
34	0	0,0	85,0	0	0,0	73,7
35	0	0,0	85,0	1	5,3	78,9
36	0	0,0	85,0	0	0,0	78,9
37	0	0,0	85,0	0	0,0	78,9
38	1	5,0	90,0	1	5,3	84,2
39	0	0,0	90,0	0	0,0	84,2
40	1	5,0	95,0	0	0,0	84,2
41	0	0,0	95,0	0	0,0	84,2
42	0	0,0	95,0	0	0,0	84,2
43	0	0,0	95,0	1	5,3	89,5
44	0	0,0	95,0	0	0,0	89,5
45	0	0,0	95,0	0	0,0	89,5
46	0	0,0	95,0	0	0,0	89,5
47	1	5,0	100,0	0	0,0	89,5
48	0	0,0	100,0	0	0,0	89,5
49	0	0,0	100,0	1	5,3	94,7
50	0	0,0	100,0	0	0,0	94,7
51	0	0,0	100,0	1	5,3	100,0
Total	20	100,0	-	19	100,0	-