

FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

**MISOPROSTOL VERSUS LAMINÁRIA NO PREPARO
CERVICAL EM GESTAÇÕES COM ÓBITO FETAL**

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Medicina: Área de
Tocoginecologia.**

Orientador: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti

**UNICAMP
CAMPINAS - SP
1996**



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	1/UNICAMP
Su77m	
V.	Es
TOMBO BC	30119
PROC.	281197
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	13-05-97
N.º CPD	

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

Su77m

Surita, Fernanda Garanhani de Castro

Misoprostol versus laminária no preparo cervical em gestações com óbito fetal / Fernanda Garanhani de Castro Surita. Campinas, S.P.: [s.n.], 1996.

Orientador: José Guilherme Cecatti

Tese (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Gravidez. 2. Trabalho de parto. 3. Prostaglandina. . José Guilherme Cecatti. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Aluno: Fernanda Garanhani de Castro Surita

Orientador: Prof. Dr. José Guilherme Cecatti

Membros:

1

2

3

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

Data: / /

DEDICATÓRIA



Aos meus pais, Heydi e Fernando, pelo apoio constante

Ao Rodrigo, pelo incentivo, compreensão e paciência

*Aos meus filhos, Cesare e Rodrigo, por serem meu
maior estímulo para procurar crescer sempre.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, por ter sido um exemplo não só como obstetra, mas como ser humano desde o início da minha formação profissional e por ter orientado este trabalho.

Ao Prof. Dr. João Luiz Pinto e Silva, pela presença constante em todo meu aprendizado e ajuda na idealização e realização deste trabalho.

À Prof. Dra. Iracema Paranhos Calderón, por participar da avaliação do trabalho e pelas sugestões para sua versão final.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes por ter contribuído na minha escolha em ser obstetra, e por ter ajudado nas últimas correções deste trabalho.

À Mary Angela Parpinelli, pelo estímulo constante e presença amiga em todas as circunstâncias.

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, coordenador da sub comissão de pós graduação do CAISM, pela amizade e pelo apoio para que esta tese fosse oportunamente concluída.

Aos meus professores:

José Carlos Gama da Silva

Ricardo Barini

Hugo Sabatino

Bussâmara Neme

Aos meus colegas:

Helaine, Egle, Belmiro, Eliana, Renato, Magda, Angela, Silvana, Marcelo e Raquel.

Aos Residentes do Departamento e Enfermeiras do Pronto Atendimento Obstétrico, pela ajuda na triagem e seguimento dos casos.

À Conceição, secretária do Setor de Obstetrícia, pelo carinho, amizade e ajuda constantes.

Ao Klésio, pelo auxílio inestimável na versão final do trabalho.

À Luzia, pelas referências bibliográficas.

Às gestantes que aceitaram participar deste estudo, mesmo estando em uma situação extremamente difícil.

SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

CAISM	Centro de Assistência Integral à Saúde da Mulher
Δ IB	variação do índice de Bishop
dl	decilitro
DP	desvio padrão
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	Food and Drug Administration
g	gramas
Hb	hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas da UNICAMP
Ht	hematócrito
IBf	índice de Bishop final
IBi	índice de Bishop inicial
Kg	quilogramas
L	laminária
M	misoprostol
mcg	microgramas
mg	miligramas
min	minutos
ml	mililitros
mU	miliunidades
NS	não significativo
p	nível de significância estatística
PG	prostaglandinas
R	relação entre tempo de tromboplastina parcial ativado controle/caso
RNI	Relação Normalizada Internacional
UI	unidades internacionais
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
χ^2	qui-quadrado
χ^2_{trend}	qui-quadrado para tendência

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

		Pg
Tabela 1	Distribuição porcentual das mulheres, segundo idade e método de preparo cervical.	33
Tabela 2	Distribuição porcentual das mulheres, segundo idade gestacional e método de preparo cervical.	34
Tabela 3	Distribuição porcentual das mulheres, segundo número de gestações e método de preparo cervical	35
Tabela 4	Distribuição porcentual das mulheres, segundo paridade e método de preparo cervical.	36
Tabela 5	Distribuição porcentual das mulheres, segundo antecedente de aborto e método de preparo cervical.	37
Tabela 6	Distribuição porcentual das mulheres, segundo antecedente de cesárea e método utilizado no preparo cervical.	38
Tabela 7	Distribuição porcentual das mulheres, segundo níveis de hemoglobina pré parto e método de preparo cervical.	39
Tabela 8	Distribuição porcentual das mulheres, segundo o índice de bishop inicial e método de preparo cervical.	40
Tabela 9	Médias e desvio padrão das variáveis de controle, segundo o método de preparo cervical utilizado	41
Tabela 10	Distribuição porcentual das mulheres, segundo a presença de antecedentes mórbidos e método de preparo cervical.	42
Tabela 11	Distribuição porcentual das mulheres, segundo presença de patologias obstétricas e método de preparo cervical.	43
Tabela 12	Distribuição porcentual das mulheres, segundo a ocorrência do parto até 24 horas do início do preparo cervical e método de preparo utilizado.	44
Tabela 13	Distribuição porcentual das mulheres, segundo o índice de bishop final e método de preparo cervical.	46
Tabela 14	Distribuição porcentual das mulheres, segundo a variação do índice de bishop e método de preparo cervical.	47
Tabela 15	Distribuição porcentual das mulheres, segundo o tempo em horas de indução ocitócica e método de preparo cervical.	48

Tabela 16	Média e desvio-padrão da dose total de ocitocina utilizada, segundo método de preparo cervical, em u.i..	49
Tabela 17	Distribuição porcentual das mulheres, segundo níveis de hemoglobina pós parto e método de preparo cervical.	50
Tabela 18	Distribuição porcentual das mulheres, segundo tempo de internação e método de preparo cervical.	51
Tabela 19	Distribuição porcentual das mulheres, segundo tempo entre o preparo cervical e o início da atividade uterina (T2) e método de preparo cervical.	52
Tabela 20	Taxas acumuladas de continuação até o início da atividade uterina (T2), segundo tempo e método de preparo cervical.	53
Figura 1	Taxas acumuladas de continuação até o início da atividade uterina (T2), segundo tempo e método de preparo cervical.	54
Tabela 21	Distribuição porcentual das mulheres, segundo tempo entre o preparo cervical e o parto (T3) e método de preparo utilizado.	55
Tabela 22	Taxas acumuladas de continuação até o parto (T3), segundo tempo e método de preparo cervical.	56
Figura 2	Taxas acumuladas de continuação até o parto (T3), segundo tempo e método de preparo cervical.	57
Tabela 23	Médias e desvios-padrão de algumas variáveis dependentes, segundo método de preparo cervical utilizado.	58
Tabela 24	Média e desvio-padrão do custo em reais do procedimento, segundo método de preparo cervical.	59
Tabela 25	Distribuição porcentual das mulheres, segundo a ocorrência de efeitos indesejáveis e método de preparo cervical.	60
Tabela 26	Distribuição porcentual das mulheres, segundo evolução puerperal e método de preparo cervical.	61

Sumário

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO..... 1

2. OBJETIVOS..... 18

 2.1.OBJETIVO GERAL..... 18

 2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 18

3. SUJEITOS E MÉTODOS..... 19

 3.1. DESENHO DO ESTUDO..... 19

 3.2. TAMANHO AMOSTRAL..... 19

 3.3.SUJEITOS..... 20

 3.4. VARIÁVEIS..... 21

 3.5. PROCEDIMENTO PARA A ADMISSÃO E SEGUIMENTO DOS SUJEITOS..... 25

 3.6. COLETA E PROCESSAMENTO DOS DADOS..... 29

 3.7. ANÁLISE DOS DADOS 30

 3.8. ASPECTOS ÉTICOS 31

4. RESULTADOS..... 32

 4.1. CONTROLE DA RANDOMIZAÇÃO..... 33

 4.2. RESULTADO DAS VARIÁVEIS DEPENDENTES..... 44

5. DISCUSSÃO..... 62

6. CONCLUSÕES..... 75

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 76

8. ANEXOS..... 87

 ANEXO 1- FICHA PARA OS CASOS DE ÓBITO INTRA-UTERINO 87

 ANEXO 2 - CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO 89

RESUMO

RESUMO

Sabe-se que um colo uterino amadurecido é muito importante para o sucesso de uma indução de parto. Muitos métodos, mecânicos e químicos, de preparo cervical são estudados mundialmente com esse propósito. Entre os primeiros destacam-se as laminárias que mostraram desempenho satisfatório, sendo eficazes e seguras. Dentre os métodos bioquímicos, utilizaram-se estrogênios, relaxina e prostaglandinas (PG). Na atualidade, as PG são utilizadas rotineiramente em muitos países, com eficácia e segurança comprovadas. Não se dispõe no Brasil de nenhum desses métodos para uso comercial de rotina, provavelmente por facilitarem a prática do aborto ilegal. A única PG comercializada com outras finalidades terapêuticas, é a PGE₁ metil-análoga (misoprostol), em comprimidos de 200 mcg. Seu uso na prática obstétrica tem aumentado recentemente pelo baixo custo em relação às demais, sem desvantagens em termos de eficácia. Tendo por objetivo de avaliar o grau de modificação cervical com o uso de dois diferentes métodos, realizou-se na Disciplina de Obstetrícia da FCM/UNICAMP um ensaio clínico randomizado e cego, com 60 gestantes que apresentaram óbito fetal, idade gestacional de 16 semanas ou mais e colo uterino com Índice de Bishop menor ou igual a cinco, sem atividade uterina. As gestantes foram aleatoriamente divididas em dois grupos, sem diferença significativa com relação às variáveis de controle. Elas tiveram um comprimido de misoprostol ou uma laminária inseridos intracervicalmente, 24 horas antes de se iniciar a indução ocitócica. Houve diferença de efeitos entre os dois grupos, sendo que 78,9% das mulheres que utilizaram misoprostol evoluíram para parto durante as 24 horas reservadas para o preparo cervical. Não houve diferença significativa quanto às complicações maternas nos dois grupos, tendo sido menores a quantidade de ocitocina utilizada, o tempo de internação e o custo hospitalar no grupo que utilizou misoprostol. Conclui-se que ambos os métodos foram eficazes e seguros e que o misoprostol, na dose e via em que foi utilizado, resultou não só como método eficaz de preparo cervical, mas também de indução de parto nessa população estudada.

ABSTRACT

ABSTRACT

It is recognized the importance of cervical ripening for successful labor induction. Several mechanical and biochemical agents for ripening the cervix are studied all over the world with this purpose. Among the first it is highlighted the laminaria tents which showed a satisfactory performance and are safe and effective. Among the biochemical methods, the estrogen, relaxin and prostaglandins were used. Currently the prostaglandins are routinely used in several countries and their efficacy and safety are documented (PGE₂ and PGF_{2α}). In Brazil there are any of such a method available for commercial use because they would make easier the practice of induced abortion. The only prostaglandin available is the PGE₁ metil-analogue (misoprostol), in tablets with 200 mcg. Recently its use in obstetric practice has been increased by it's low cost compared to others prostaglandins, without disadvantages in terms of efficacy. With the purpose of evaluating the degree of cervical ripening using two different methods, a randomized and blind clinical trial was performed at the Obstetrics Unit of FCM/UNICAMP, including 60 pregnant women who had fetal death, gestational age above 15 weeks and the cervix with a Bishop's score below 6, with no uterine contractions. The women were randomly allocated into two groups, without any significant difference concerning the variables for control. They had a misoprostol tablet or a laminaria tent inserted in the cervical channel 24 hours before starting a labor induction with oxytocin. There was a shift in the effects between both groups and 78.9% of women who used misoprostol were lead to a vaginal delivery within the 24 hours reserved for cervical ripening. There was no significant difference concerning maternal side effects between the two groups. The total amount of oxytocin used, the time of hospitalization and the total hospital costs were lower for the group which used misoprostol. It is concluded that both methods were effective and safe and, in addition, that misoprostol, in the amount and way which was used, has performed not only as an effective method for ripening the cervix, but also as an effective agent for labor induction in this population.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO.

A indução de parto em pacientes com colo uterino desfavorável é tarefa difícil e demorada, podendo chegar a ser extenuante tanto para a gestante como para o obstetra responsável pelo procedimento. Muitas vezes pode resultar em falha, sendo, então, muito frustrante para ambos.

BISHOP, em 1964, publicou resultados de um estudo em gestantes de termo submetidas à indução de parto, e estabeleceu um índice prognóstico para o sucesso do procedimento, através da avaliação de cinco características do colo uterino observadas durante o toque vaginal: dilatação, esvaecimento, consistência e posição do colo uterino e altura da apresentação fetal. Atribuiu valores (notas) de zero a dois para consistência e posição do colo, e de zero a três para as demais variáveis. Assim, o colo uterino receberia um escore que poderia variar de zero a treze, indicativo da progressão da sua maturação. Concluiu, também, que as induções em gestantes com índice maior que oito teriam sucesso praticamente em 100% das vezes (BISHOP, 1964).

Cerca de trinta anos após sua publicação, o “Índice de Bishop” representa ainda uma grande contribuição à prática obstétrica. Não obstante outros índices tenham sido elaborados por diferentes autores, este é, ainda hoje, o mais utilizado, não só pela fácil aplicabilidade, mas também pela eficácia em avaliar a maturidade do colo uterino e prever o prognóstico de uma indução de parto eletiva. Também é excelente modo de

homogeneizar o entendimento dos clínicos, na troca de impressões e avaliações pessoais sobre as condições de maturação cervical.

Nos casos de cérvices imaturas previamente à indução do trabalho de parto, é fundamental o preparo cervical adequado, pois é muito freqüente a ocorrência de falha de indução quando ela se pratica em mulheres com colo desfavorável (O'BRIEN, 1995).

Considera-se que o método ideal de preparo cervical deveria ser não invasivo e provocar as mesmas modificações que ocorrem fisiologicamente ao final da gestação, ou seja, que resultasse em esvaecimento e amolecimento, sem que ocorressem contrações miométriais compatíveis com trabalho de parto franco (ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES, 1985). Sabe-se, entretanto, que essas condições ideais são difíceis de se obter com o uso de um único produto, embora alguns métodos tenham se mostrado mais próximos desse ideal, porém todos com potencial de desencadear o trabalho de parto, principalmente se forem utilizados em gestações de termo ou pós-termo.

O colo uterino

Vários estudos são realizados para melhorar o conhecimento da porção cervical do útero e de quais alterações sofre durante o final da gravidez e o parto. Desde a década de 50, demonstrou-se que o colo uterino é formado predominantemente por

tecido conjuntivo e tecido muscular, este último responsável por apenas 15% de sua composição (LEPPERT, 1995).

Quanto à disposição das fibras musculares, existem discordâncias. Sugere-se haver uma camada muscular envolvida por tecido conjuntivo e também haver continuidade da porção muscular do colo com a do corpo uterino, e que o tecido conjuntivo cervical seja constituído basicamente por colágeno (tipos I e III) e elastina, proteína responsável pela capacidade funcional das fibras elásticas (CARRARA, 1990; LEPPERT, 1995). Na matriz extracelular também estão presentes: ácido hialurônico, sulfato de heparina e fibronectina, uma proteína diferente da fibronectina fetal, além de água, componente que aumenta substancialmente durante a gravidez (LEPPERT, 1995).

As fibras musculares, agrupadas de forma circular ao redor do canal cervical e envolvidas pelo tecido conjuntivo, dariam origem ao orifício externo mais tênue e ao orifício interno melhor desenvolvido, que teriam papel protetor para o ovo em formação (ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES, 1985). Supõe-se que estas duas estruturas, na verdade o anel muscular circular e não o orifício propriamente dito, seriam as responsáveis pela manutenção da integridade cervical durante a evolução da gravidez, mantendo-o continente, capaz de suportar o volume e o peso da gravidez que se desenvolve dentro da cavidade uterina (ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES, 1985).

A diminuição da resistência do colo uterino durante a gravidez foi estudada por HARKNESS & HARKNESS (1959) que concluíram serem reações bioquímicas a causa das alterações físicas que ocorrem na cérvix durante o ciclo grávido-puerperal, através da observação de ratas grávidas nas quais as alterações do colágeno e da porção muscular do colo uterino iniciavam-se em torno de 11 a 12 dias após a fecundação e progrediam até o final da gestação. Para identificar quais são estas reações bioquímicas, realizou-se, então, o tratamento do colo uterino de ratas grávidas com progesterona, estradiol e relaxina, num trabalho realizado por CULLEN & HARKNESS em 1960 e observou-se que o estrógeno causa dilatação do colo e a relaxina diminui a concentração de colágeno, concluindo-se que o emprego da associação destes dois hormônios causa alterações cervicais muito próximas às fisiológicas.

No colo uterino, deve ocorrer, durante o trabalho de parto, um processo de dissociação, sem dissolução das fibras colágenas, que permita a passagem do produto conceptual e que favoreça posteriormente o retorno às condições pré-gravídicas, recompondo sua anatomia. Isso ocorre provavelmente por alterações do tecido conjuntivo que promovem aumento da concentração de água, alterando as forças de coesão do colágeno e que, finalmente, levariam à clivagem do mesmo. Durante o puerpério ocorre a reabsorção dessa água e o retorno à estrutura normal do tecido conjuntivo (CARRARA, 1990).

Outros elementos parecem também estar envolvidos na degradação do colágeno, como collagenases específicas e leucócitos polimorfonucleares (JUNQUEIRA et al., 1980). Ainda existem, atualmente, controvérsias quanto à maturação cervical, se significa um processo bioquímico de reestruturação da matriz extracelular ou se se trata de uma reação inflamatória, onde leucócitos polimorfonucleares e macrófagos seriam os responsáveis por sua degradação (LEPPERT, 1995).

ELLWOOD et al. (1980) estudaram, *in vitro*, a capacidade do colo uterino produzir prostaglandinas, observando haver um aumento de sua síntese no final da gestação. A demonstração deste fenômeno foi importante para levantar a suspeita de que as prostaglandinas deveriam participar do processo de dilatação cervical.

A partir desses estudos, vários outros procuraram demonstrar qual o papel das prostaglandinas na cérvix uterina, e qual prostaglandina apresentaria efeitos mais próximos ao mecanismo de maturação fisiológico. RATH et al. (1982) chegaram à conclusão de que a $\text{PGF}_{2\alpha}$ seria essa prostaglandina.

EKMAN et al., em 1986, estudaram amostras de biópsia de colo uterino de gestantes, dividindo-as em três grupos: A - colo favorável; B - colo desfavorável com uso de PGE_2 intracervical; C - colo desfavorável em trabalho de parto espontâneo. Observaram ser maior a quantidade de colágeno no grupo C, e haver intensa atividade colagenolítica no grupo B, ficando clara a função da PGE_2 na maturação cervical e

existirem variações individuais que fazem com que se modifique o tempo necessário envolvido em todo o processo, desde a maturação cervical até o nascimento do produto conceptual.

Muitos métodos já foram utilizados para melhorar as condições da cérvix uterina previamente à indução de parto. Tais métodos são basicamente bioquímicos ou mecânicos e correspondem, respectivamente, ao uso de drogas por diferentes vias de administração ou à utilização de corpos estranhos no canal cervical.

No primeiro grupo estão as drogas que, de alguma forma, podem estar envolvidas na degradação do colágeno, como a relaxina, o sulfato de dehidroepiandrosterona, os estrogênios e as prostaglandinas.

No segundo grupo encontram-se as laminárias, os balões cervicais e outros catéteres ou sondas. Tais métodos foram abandonados por um período pelo grande número de complicações que causavam, entre elas a rotura prematura de membranas e a infecção materna. Voltou-se a utilizar a laminária, a partir da introdução de novas técnicas de esterilização que possibilitaram reduzir ao máximo a incidência das complicações infecciosas (PARPINELLI, CECATTI, FAÚNDES, 1994).

A laminária

A laminária (*Laminaria digitata* ou *Laminaria japonica*) é uma alga marinha que, após ser submetida a um processo de desidratação, passa a ter capacidade

higroscópica. Preparada sob a forma de bastão, pode ser utilizada como dilatador cervical. O uso da laminária é descrito desde o século XVIII, inicialmente para casos de atresia de vagina e, posteriormente, como dilatador cervical. Apesar da eficácia comprovada, seu uso foi abandonado no passado, pelo risco de infecção que apresentava, uma vez que, na época, não se dispunha de técnicas adequadas de esterilização. Descreveram-se casos de septicemia e morte materna em mulheres usuárias desse método. Na década de 70, as laminárias voltaram a ser utilizadas, esterilizadas com óxido de etileno ou radiação gama, embaladas individualmente, diminuindo sensivelmente o risco de infecção (KAZZI, BOTTOMS, ROSEN, 1982; JOHNSON, 1989).

THIERY, BAINES, KEIRSE (1991), através de metanálise, compararam estudos atuais, prospectivos e randomizados, realizados por vários autores (CROSS & PITKIN, 1978; LACRITZ & GIBSON, 1979), com a finalidade de avaliar o desempenho do método no preparo cervical e concluíram que, além de ser um método eficaz, não está relacionado ao aumento de febre no período puerperal.

Para que a laminária seja eficaz no preparo cervical, é necessário que seja colocada adequadamente, ultrapassando o orifício interno do colo uterino e que, após seu posicionamento, utilize-se pequeno tampão vaginal para contê-la no canal cervical. Se isso não acontecer, pode não resultar no efeito desejado, principalmente quando não se ultrapassa o orifício interno do colo uterino. Por outro lado, se o ultrapassar em

demasia pode lesar as membranas ovulares, provocando amniorrexe prematura e/ou infecção ovular.

O tempo de utilização de uma laminária pode variar entre 12 e 24 horas, não devendo ultrapassar esse limite. Sabe-se que, em torno de quatro horas, já se inicia a dilatação cervical, mas seu efeito se prolonga por mais tempo, atingindo sua capacidade máxima de aumento do diâmetro do dispositivo em torno de 12 horas após a inserção. O ideal seria, então, substituí-la por outra que permanecesse por igual período para se obter o máximo efeito possível (PARPINELLI et al., 1996).

O mecanismo de ação das laminárias depende de dois efeitos: mecânico e bioquímico. O efeito mecânico é obtido através de sua expansão radial que, por ocorrer lentamente, não causa lesão das fibras musculares durante o processo de dilatação. Seu efeito bioquímico ocorre por causar uma reação de corpo estranho, com liberação local de prostaglandinas que vão atuar sobre o colágeno cervical. Biópsias de colo em mulheres que utilizaram laminária mostraram haver dissociação das fibras colágenas, à semelhança de quando se utiliza PG para o preparo cervical (KRAMMER & O'BRIEN, 1995). Esse duplo efeito faz com que a dilatação ocorra lentamente, de uma forma muito próxima à que acontece fisiologicamente.

A laminária é utilizada com sucesso também previamente à curetagem uterina evacuadora em países que permitem a prática do aborto por gravidez indesejada (ALTMAN et al. 1985, MORRIS, McCALLUM, HAMMOND, 1986); também é usada

casos de curetagem de prova, evitando-se, assim, as complicações da dilatação instrumental do colo como falso pertuito, perfuração uterina e, a longo prazo, incompetência istmo-cervical. A laminária também pode ser utilizada para melhorar a visualização da junção escamo-colunar em colposcopia de mulheres menopausadas.

Em relação à forma de uso das laminárias, cabe colocar ainda que, após a utilização de uma laminária, se o colo ainda estiver pouco modificado, podem ser colocadas duas ou mais agrupadas para se obter melhores resultados. No entanto, quando esse procedimento é realizado, deve-se respeitar o tempo máximo de utilização para cada dispositivo, para evitar complicações infecciosas.

Dispõe-se, ainda hoje, de dilatadores cervicais sintéticos que apresentam os mesmos mecanismos de ação da laminária (Lamicel®, Dilapan®) e que são tão eficazes quanto ela, em um menor tempo de utilização, porém com custo muito elevado, fazendo com que as laminárias continuem sendo muito utilizadas na prática clínica (KRAMMER & O'BRIEN, 1995).

As prostaglandinas

O termo prostaglandina foi utilizado pela primeira vez por VON EULER (1937), que estudou a ação do fluido seminal nas células musculares lisas e conseguiu demonstrar que essa atividade devia-se à presença de ácidos graxos extraídos da vesícula seminal de homens e de carneiros. Em 1960, BERGSTRÖN & SJOVALL isolaram as prostaglandinas F e E da próstata de carneiros.

A estrutura química das PG, descrita em 1966 por Ambache, é formada por um esqueleto básico composto por 20 átomos de carbono que se diferenciam entre si pelas ligações insaturadas, pelas substituições no anel ciclopentano ou na cadeia lateral alifática (MONCADA, FLOWER, VANE, 1987).

Em 1966, demonstrou-se a presença de PG no líquido amniótico em gestações de termo, bem como a detecção das mesmas no sangue materno, durante o trabalho de parto (KARIM & DEVLIN, 1967). Devido ao alto custo na obtenção das prostaglandinas em laboratório, apenas em 1968 desenvolveu-se uma técnica de síntese química das prostaglandinas, quando então passaram a ser utilizadas clinicamente (CARRARA, 1990). Em 1969, KARIM, TRUSSELL e HILLIER descreveram os resultados da utilização da $\text{PGF}_{2\alpha}$, por via intravenosa, em 35 gestantes com feto vivo e gestação de termo, com bons resultados. No mesmo ano, EMBREY, (1969), comparou o uso das $\text{PGF}_{2\alpha}$ e PGE_2 por via intravenosa em gestantes de termo, concluindo que ambas resultavam em respostas satisfatórias.

A partir de então, realizaram-se inúmeros estudos com as diversas prostaglandinas pelas vias intravenosa, intra-amniótica, intracervical e vaginal, comparando-se os resultados entre si e com o uso da indução ocitócica clássica, na tentativa de estabelecer-se qual a melhor droga e qual a melhor via de administração para cada uma delas.

Assim, apesar de comprovada sua eficácia, começaram a aparecer as limitações e os efeitos indesejáveis dessa classe de drogas.

O uso das PG por via intravenosa tem como limitação o fato de a droga ser parcialmente inativada quando passa pelos pulmões, sendo então necessária uma alta dose para que o efeito na cérvix uterina seja satisfatório. Essas doses elevadas causam várias reações indesejáveis como calafrios, náuseas e vômitos, que limitam o seu uso (KARIM & FILSHIE, 1970; CARRARA, 1990).

Tentou-se, também, o uso das PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ por via oral, introduzido na prática clínica por BARR & NAISMITH em 1972, com eficácia comprovada sobre a maturação cervical, porém com altos índices de efeitos colaterais no trato gastrointestinal, como vômitos e diarreia.

Com a manipulação da droga em forma de gel, realizada por LIPPERT & MODLY em 1973, as prostaglandinas puderam passar a ser usadas por via vaginal e intracervical, sendo que nesta via as doses necessárias são ainda menores, minimizando os efeitos colaterais. Em 1977, CALDER, EMBREY, TAITI utilizaram o gel de hidróxi-etil-metil celulose de alta viscosidade como veículo para a utilização das prostaglandinas no colo uterino, com ótimos resultados no preparo cervical prévio à indução eletiva do trabalho de parto, mudando de forma significativa o prognóstico de uma indução com colo uterino desfavorável.

A utilização da droga por via intracervical ou intravaginal mudou sensivelmente o enfoque do uso das PG em Obstetrícia, e assim passou a ser utilizada mais apropriadamente para o preparo cervical prévio à indução, ou seja, para o amadurecimento cervical e não para a indução de parto propriamente dita.

Os trabalhos que posteriormente utilizaram PG em forma de gel para maturação cervical são inúmeros, todos mostrando bons resultados perinatais, baixas taxas de cesárea, raras falhas de indução e poucos casos de hiperestimulação uterina (FLETCHER et al.,1994). Cronologicamente, verificou-se que, com doses de PGE_2 cada vez mais baixas, o efeito cervical era praticamente o mesmo (WINGERUP, ANDERSON, ULMSTEN,1979, MONTAN et al., 1985) Estudos recentes demonstram que na primeira hora após seu uso já se pode observar contratilidade uterina, o que representa alta sensibilidade miometrial às PG. Ao contrário do que se imaginava de um método de preparo cervical ideal, o desencadeamento do trabalho de parto apenas pela droga utilizada para maturação cervical trouxe bons resultados perinatais e diminuiu o tempo de evolução do trabalho de parto (FACCHINETTI et al.,1995).

O misoprostol

Apesar dos inúmeros estudos que confirmaram a eficácia e segurança do preparo cervical com gel de prostaglandina, no Brasil essa apresentação ainda não se encontra disponível para uso rotineiro na prática obstétrica, provavelmente por facilitar

a prática do aborto ilegal. Tal fato é responsável por uma situação de atraso no país, em relação às técnicas utilizadas no preparo de cérvices uterinas imaturas, para posterior indução de parto.

A única prostaglandina disponível no mercado nacional é o misoprostol, uma PG sintética E_1 metil análoga, que foi sintetizada com o objetivo de diminuir os efeitos colaterais e aumentar o tempo de ação da PGE_1 natural, utilizada para o tratamento de patologias dispépticas do trato gastrointestinal, como gastrite e úlcera péptica (COLLINS, PAPPO, DAJANI, 1985). Essa nova formulação também permite seu uso por via oral, pois a PGE_1 natural só pode ser utilizada por via intravenosa. Por ser inibidora da síntese da secreção ácida da mucosa gástrica, foi utilizada inicialmente no tratamento da úlcera péptica. Entretanto, por não ser seletiva, atua também sobre o útero (COLLINS et al., 1985).

A apresentação do misoprostol, apenas sob a forma de comprimidos, e em dose muito elevada, de 200 mcg por comprimido, dificultam seu uso em Obstetrícia. Apesar disso, não foram poucos os estudos realizados em vários países, inclusive naqueles em que existe a opção de se utilizar outro tipo de prostaglandina, que mostram resultados bastante favoráveis, poucas complicações e um baixo custo com o uso de misoprostol em diferentes doses e intervalos de utilização, inicialmente para a indução de aborto ou parto com óbito fetal (MARIANI NETO et al., 1987; SANCHES RAMOS et al., 1993; BUGALHO et al., 1994-a; JAIN & MISHILL, 1994).

Vale ressaltar que um estudo nacional (MARIANI NETO et al., 1987) foi o pioneiro na utilização clínica dessa prostaglandina por via oral, em gestantes com óbito fetal. Foi um estudo argentino que utilizou pela primeira vez o misoprostol por via vaginal em gestações com feto vivo, com resultados satisfatórios (MARGULIES, CAMPOS PÉREZ, VOTO, 1992). Ultimamente, vem sendo utilizado por via vaginal ou intracervical em gestações de termo com feto vivo e seus resultados comparam-se aos obtidos com outras prostaglandinas (FLETCHER et al., 1994; BUGALHO et al., 1995a; WING et al., 1995a).

NORMAN, THONG, BAIRD (1991), utilizando o misoprostol por via oral na prática do aborto em gestações precoces, associado ao mifepristone (RU 486), droga de ação antiprogestogênica, obtiveram um aumento significativo na atividade uterina e conseqüente facilitação na resolução do caso, além de observar, em quantidade também significativa, ocorrência de abortos completos com essa associação.

Ainda com relação ao aborto, nos países em que esse procedimento é legalizado, o uso do misoprostol intravaginal, associado ou não ao mifepristone, facilitou a evacuação uterina, fato que foi observado por EL-REFAEY & CALDER (1994). Esses autores preconizam que se utilize sempre o misoprostol nos casos de aborto, pelo fato de favorecer o amolecimento e dilatação do colo uterino, diminuindo os riscos de lesão cervical e perfuração uterina, não raros nas curetagens com útero

cheio, além de ser um método barato, de fácil aplicação e com pouquíssimos efeitos colaterais.

BUGALHO et al. (1994b) realizaram, num país africano, um ensaio clínico controlado com 100 mulheres que interromperam legalmente a gestação durante o primeiro trimestre, utilizando 200 mcg de misoprostol intravaginal. Utilizaram, como controles, mulheres que receberam placebo, seis horas antes de realizar a dilatação cervical para curetagem. Além de concluir que houve maior facilidade na dilatação cervical prévia à curetagem uterina, observaram ter sido necessário um curto período de tempo para que essas mulheres tivessem um colo pérvio à vela de Hegar nº 8 (em 6 horas 74% das mulheres tinham colo pérvio para vela 8 contra 10% entre os controles).

Em gestações com idade mais avançada, utilizou -se o misoprostol inicialmente em casos de óbito fetal. MARIANI NETO et al.(1987) comprovaram sua eficácia por via oral, em doses elevadas (0,4 a 2,8 mg), para a indução de parto, com poucos efeitos colaterais que não foram limitantes para a utilização da droga.

Com doses muito menores, entre 100 e 400 mcg (100 mcg a cada 12 horas), o misoprostol foi utilizado por via vaginal por BUGALHO et al.(1994a) em 72 gestantes com óbito intrauterino entre 18 e 40 semanas de amenorréia, para a indução do trabalho de parto. Observaram que, em 81% dos casos, a expulsão do concepto ocorreu nas primeiras 18 horas, sem efeitos colaterais relevantes.

Um ensaio clínico randomizado com 45 mulheres que utilizaram misoprostol no preparo cervical de gestações de terceiro trimestre com feto vivo e indicação de indução de parto e com um grupo controle, mostrou diferença significativa na mudança do índice de Bishop, 12 horas após a utilização de 100 mcg da droga por via vaginal. A necessidade de ocitocina foi significativamente menor no grupo que utilizou misoprostol e não houve diferença entre os grupos com relação a complicações, via de parto e índice de APGAR (FLETCHER et al., 1993).

Outros estudos também compararam a eficácia do misoprostol intravaginal no preparo cervical e indução de parto em gestações de termo com feto vivo, com outros métodos. O misoprostol foi comparado à ocitocina (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993), e à PG E₂ gel ou dinoprostone (WING et al., 1995b), com resultados satisfatórios e sem aumento estatisticamente significativo das complicações maternas e perinatais. Permanece, entretanto, alguma dúvida com relação à dose ideal e ao intervalo mais adequado entre as doses subseqüentes (WING et al., 1995b).

Os riscos de complicações como hiperestimulação uterina, hipertermia, rabdomiólise e hipoxemia, entre outras, provavelmente estão reservados a doses mais elevadas do misoprostol do que aquelas necessárias para o preparo de cérvices uterinas imaturas (BOND & VAN ZEE, 1994).

O uso do misoprostol intracervical pode ser uma opção eficaz, pouco dispendiosa e com pouquíssimos efeitos indesejáveis para o preparo cervical em gestações com colo uterino desfavorável. É, sem dúvida, uma opção para os países que não têm acesso ao gel de prostaglandina E₂. Seria importante tentar modificar a expectativa de uma indução de parto num país de terceiro mundo, onde não se dispõe de outro tipo de prostaglandina.

O presente estudo pretende contribuir para o melhor conhecimento dos resultados da utilização do misoprostol para o amadurecimento cervical, comparando estes resultados com os de outro método, a laminária, que tem se mostrado segura e eficaz e que, por isso é, rotineiramente utilizada neste Serviço. O conhecimento advindo desse estudo provavelmente contribuirá para o aumento das opções disponíveis para a prática da clínica obstétrica, no sentido de se proceder ao preparo do colo, previamente à indução em situações em que esteja indicada a interrupção da gestação. Poderá significar, ainda, a redução da necessidade de procedimentos mais invasivos ou cruentos, incluindo a operação cesariana, para casos de óbito fetal como os ora estudados, como provavelmente também no futuro, para a indução de parto em gestações com feto vivo.

2.OBJETIVOS

2. OBJETIVOS.

2.1.OBJETIVO GERAL:

Comparar a eficácia e segurança do uso do misoprostol e da laminária como métodos de preparo do colo uterino prévios à indução do parto em gestações com óbito fetal.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar o grau de modificação cervical determinado pelo uso do misoprostol ou da laminária em casos de óbito intra-uterino.
- Avaliar, nos dois grupos, o tempo total de indução ocitócica necessário até a expulsão do produto conceptual.
- Avaliar nos dois grupos a quantidade total de ocitocina utilizada até a expulsão do produto conceptual.
- Estudar comparativamente a segurança dos métodos através dos efeitos indesejáveis e complicações nos dois grupos.
- Avaliar o custo para o uso do misoprostol ou laminária, considerando o custo total do procedimento e dias de internação.

3. SUJEITOS E MÉTODOS

3. SUJEITOS E MÉTODOS.

3.1 Desenho do Estudo.

O presente estudo constituiu um ensaio clínico controlado, prospectivo e randomizado. As características físicas dos produtos testados impediram que o estudo pudesse ser duplo-cego, porém as pacientes não sabiam a qual grupo foram sorteadas.

3.2 Tamanho amostral

Realizou-se o cálculo do tamanho amostral segundo critérios estabelecidos por POCOCK (1983), baseado em dados de estudos prévios, utilizando a laminária e o misoprostol para o mesmo fim (PARPINELLI et al, 1996; FLETCHER et al., 1993). Utilizou-se a seguinte fórmula:

$$n = \frac{2 \sigma^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

sendo:

n = número de casos por grupo

μ_1 = média da variação do índice de Bishop pela laminária

μ_2 = média da variação do índice de Bishop pelo misoprostol

σ = desvio-padrão da variação do índice de Bishop pela laminária

α = erro tipo I = 0,01

β = erro tipo II = 0,05

$f(\alpha, \beta) = f(0,01; 0,05) = 17,8$

Através desse cálculo chegou-se a um valor de n de 21 casos por grupo. Para maior segurança, decidiu-se incluir 60 mulheres no estudo.

3.3.Sujeitos:

Foram incluídas no estudo, 60 gestantes que procuraram a Maternidade do CAISM e que tiveram diagnóstico de óbito intra-uterino em idade gestacional de 16 semanas ou mais e que aceitaram participar do estudo. Destas mulheres, conforme a randomização, 29 foram sorteadas para receber um comprimido de 200 mcg de misoprostol que era colocado intra-cervicalmente e em 31 foi inserida uma laminária no colo uterino, em ambas as situações, 24 horas antes do início da indução ocitócica.

Critérios de Inclusão:

- óbito intra-uterino confirmado ecograficamente.
- idade gestacional igual ou superior a 16 semanas de amenorréia.
- resultado de exames laboratoriais de hemograma e coagulograma dentro dos limites da normalidade (hemoglobina maior ou igual a 10 g/dl, RNI até 1,2 e R até 1,25 do padrão de normalidade).

- ausência de dinâmica uterina
- Índice de Bishop menor ou igual a 5

Critérios de Exclusão:

- infecção ovular
- amniorrexe prematura
- antecedente de mais de uma cesárea
- descolamento prematuro de placenta
- placenta prévia
- patologia clínica materna descompensada
- febre de qualquer etiologia
- polidrâmnio moderado ou acentuado

3.4. Variáveis

3.4.1. Variável independente:

Método utilizado no preparo cervical: com duas categorias: Misoprostol e Laminária.

✦ **Misoprostol:** condição da gestante participante no estudo ter utilizado um comprimido com 200 mcg de misoprostol intracervical previamente à indução.

✦ **Laminária:** (Laminaire Plaine®, Laboratories Bruneau, France).

condição da gestante participante no estudo ter utilizado a laminária intracervical previamente à indução.

3.4.2. Variáveis dependentes:

Índice de Bishop final: escore de pontuação para alguns parâmetros que influem sobre as condições do colo uterino para a indução, idealizado por Bishop (BISHOP, 1964) e referidos abaixo. O Índice de Bishop final é a pontuação do colo uterino determinado por nova avaliação, realizada 24 horas após a admissão da paciente ao estudo, usando um dos métodos para o preparo do colo.

Índice de Bishop

Parâmetros	Notas			
	0	1	2	3
Dilatação (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Esvaecimento (%)	0-30	40-50	60-70	> 70
Altura da apresentação	-3	-2	-1, 0	+1, +2
Consistência do colo	firme	médio	mole	
Posição do colo	posterior	medianizado	anterior	

Variação do Índice de Bishop ($\Delta IB = IB_f - IB_i$): resultado da diferença entre o índice de Bishop após 24 horas e o Índice de Bishop à internação.

Horas de indução com infusão de ocitocina: número total de horas em que a mulher permaneceu com infusão de ocitocina, até a expulsão do concepto.

Quantidade de ocitocina utilizada: quantidade total de ocitocina, em U.I., utilizada pela mulher na indução do parto, até a expulsão do concepto.

Hemorragia genital: presença de hemorragia genital superior ao fisiológico para o puerpério, avaliada a partir da dosagem de hematócrito-hemoglobina anterior e 24 horas após o parto.

T2 = tempo do preparo cervical até o início das contrações: tempo, em horas, calculado desde que um dos métodos de preparo cervical foi introduzido até que se iniciassem as contrações uterinas.

T3 = tempo do preparo cervical até o parto: tempo, em horas, calculado desde a inserção de um dos métodos até a expulsão do produto conceptual.

T4 = Tempo do início da indução até o parto: tempo, em horas, desde o início da indução ocitócica até a ultimateção do parto.

Tempo de internação: tempo, em dias, desde a admissão da mulher ao estudo até sua alta.

Custo do procedimento: custo, em reais, do quanto foi gasto com o método de preparo cervical e custo hospitalar da internação.

Efeitos indesejáveis durante o preparo cervical: a ocorrência de desconforto, febre, sangramento vaginal ou algum outro referido pela paciente ou detectado pelo médico, durante as 24 horas utilizadas para o preparo cervical.

Complicações do puerpério: ocorrência de febre após as primeiras 24 horas do parto, subinvolução uterina, sangramento excessivo no quarto período do parto ou puerpério imediato, ou alguma outra referida pela mulher e confirmada pela equipe médica.

3.4.3. Variáveis de controle:

Idade materna: idade da mulher, em anos completos, à época da internação.

Idade gestacional: número de semanas completas de gravidez, contadas a partir do primeiro dia da data da última menstruação referida ou baseada em exame ecográfico precoce, se a amenorréia era incerta.

Paridade: número de partos anteriores referidos, independente da via de parto, após 20 semanas de amenorréia.

Antecedente de cesárea: número de cesáreas anteriores referido.

Gestações: número de gestações referido, incluída a gestação em estudo.

Antecedente de aborto: número de abortos anteriores.

Índice de Bishop inicial: pontuação do colo uterino, segundo critérios de Bishop, no momento da internação.

Patologia Clínica Materna: presença de alguma doença materna referida pela mulher e/ou confirmada por dados clínicos ou laboratoriais.

Patologia Obstétrica: ocorrência de algum processo patológico do ciclo grávido-puerperal que tenha sido comprovado clínica ou laboratorialmente.

T1 = tempo de utilização do método de preparo cervical: tempo, em horas, desde a colocação da laminária ou misoprostol no canal cervical até a retirada da laminária e realização do segundo toque para a avaliação do colo.

3.5. Procedimento para a admissão e seguimento dos sujeitos.

Selecionaram-se gestantes com óbito fetal atendidas inicialmente na Unidade de Pronto Atendimento da Maternidade do CAISM ou do Pronto Socorro do HC - UNICAMP. Essas mulheres submeteram-se a um exame de toque vaginal para se determinar o Índice de Bishop inicial. Esse exame foi realizado por um médico assistente que não tinha conhecimento de qual seria o método de preparo de colo a ser utilizado, conforme a seqüência da randomização. Naquelas em que o índice era menor ou igual a 5, ofereceu-se a participação no estudo e, após explicados todos os detalhes, solicitou-se a assinatura de um consentimento pós-informação sobre o estudo e colheram-se exames laboratoriais (hemograma e coagulograma). Após o resultado dos exames, estando eles dentro da normalidade, realizaram-se os seguintes procedimentos para os casos, de acordo com sua alocação ao misoprostol ou laminária:

MISOPROSTOL:

- ❶ exame especular com limpeza cuidadosa do colo uterino e vagina com povidine degermante;
- ❷ inserção cuidadosa de um comprimido de misoprostol, com auxílio de uma pinça Cheron, no canal cervical;
- ❸ colocação de um tampão de gaze seca para auxiliar o comprimido a ficar posicionado e padronizar o procedimento, como para a laminária;
- ❹ retirada cuidadosa do espéculo.

LAMINÁRIA:

❶ exame especular com limpeza cuidadosa do colo uterino e vagina com povidine degermante;

❷ inserção cuidadosa da laminária no canal cervical, com auxílio de uma pinça Cheron, tracionando-se o colo por um Pozzi, quando necessário, certificando-se que tenha ultrapassado o orifício interno;

❸ colocação de um tampão de gase seca para auxiliar que a laminária permanecesse no local;

❹ retirada cuidadosa do espéculo.

Em todos os casos, o método de preparo cervical foi introduzido pelo investigador principal e apenas ele teve conhecimento sobre quais casos tinham utilizado misoprostol ou laminária.

Após o exame inicial, a mulher permaneceu na Enfermaria de Patologia Obstétrica (quando a idade gestacional era igual ou superior a 20 semanas) ou na Enfermaria de Ginecologia (quando a idade gestacional era de 16 a 19 semanas) por um período de 24 horas, após o qual o mesmo investigador retirava o tampão e a laminária quando fosse o caso. Realizou-se, então, novo exame pelo mesmo examinador que determinou o índice de Bishop inicial, para que se determinasse o índice de Bishop final.

Além dessas etapas descritas para que a mulher participasse do estudo em questão, também se realizaram os exames laboratoriais protocolados pelo Setor de Obstetrícia do CAISM, para a investigação da causa do óbito fetal: glicemia de jejum, sorologias para sífilis, toxoplasmose, mononucleose e listeriose, fator anti-núcleo, células LE, anti-DNA e anticoagulante lúpico.

Em seguida, iniciava-se a indução com uma infusão intravenosa contínua de ocitocina a 2 mU/min, sendo dobrado o gotejamento a cada 30 minutos se a dinâmica uterina continuasse ausente ou insatisfatória, até o estabelecimento de contratilidade uterina regular de duas a três contrações a cada dez minutos. As sessões de indução foram contínuas, em alguns casos em que se solicitou interrupção da indução pela mulher, interrompeu-se no período noturno e reiniciou-se na manhã do dia seguinte, com a dose com que havia sido interrompida. Sempre se utilizou uma bomba de infusão para maior segurança no controle da administração da indução ocitócica.

Estabelecido o trabalho de parto, as parturientes foram acompanhadas no Centro Obstétrico segundo os protocolos assistenciais da Divisão de Obstetrícia até a conclusão do parto. Naquelas que se queixaram de desconforto ou dor intensa, utilizou-se meperidina na dose de 1mg/Kg de peso por via intramuscular. Quando necessário, por dequitação incompleta ou suspeita de retenção de restos ovulares, realizaram-se curetagem e curetagem, na dependência do grau de retenção e permeabilidade do canal cervical.

No puerpério imediato eram encaminhadas novamente para a enfermaria de Patologia Obstétrica, de onde recebiam alta em torno de 24 a 36 horas pós-parto, na dependência de complicações puerperais que se apresentassem. Inibiu-se a lactação nos casos com 28 ou mais semanas de amenorréia. Encaminharam-se todas essas pacientes para Revisão Puerperal no próprio Serviço.

Considerou-se como falha de indução ocitócica quando, após 72 horas de procedimento não se instalou atividade uterina. Nesses casos, utilizou-se outro método ou associação de métodos para a indução de parto. Para a análise dos dados, considerou-se o tempo máximo de 72 horas de indução e a dose máxima de 100 U.I. de ocitocina.

Os dados coletados através de uma ficha auxiliar continham informações referentes a identificação, antecedentes obstétricos, gestação atual, patologias associadas, exame obstétrico, detalhes sobre a indução ocitócica, morbidade materna, parto, curetagem e puerpério até a alta, para cada mulher participante do estudo (Anexo 1).

3.6. Coleta e Processamento dos dados

Os casos foram acompanhados pelo investigador até sua resolução e os dados transcritos na ficha.

As fichas auxiliares para a coleta dos dados foram revisadas pelo investigador principal. Após a alta das mulheres, os dados referentes a cada caso encerrado, com a respectiva ficha revisada e corrigida, foram introduzidos num arquivo de dados, através de um programa de microcomputador no programa Epi-Info. Após a digitação de todos os dados, também este arquivo foi corrigido através de testes de consistência.

3.7 Análise dos dados

Realizou-se a análise dos dados a partir do arquivo de dados previamente descrito. Inicialmente, compararam-se os dois grupos para se determinar se as variáveis de controle estavam igualmente distribuídas entre os grupos, ou seja, para verificar se a randomização ocorreu adequadamente para homogeneizar os grupos de tratamento.

Para as variáveis numéricas, calcularam-se a média e o desvio-padrão em cada grupo. A significância estatística das diferenças encontradas na comparação entre as médias foi avaliada pelo teste t de Student para as variáveis contínuas e pelo teste de Mann-Whitney para as variáveis discretas. Utilizou-se, ainda, o teste de Qui-quadrado para tendência quando as variáveis quantitativas foram transformadas em categóricas ordenadas.

Para as variáveis qualitativas, utilizou-se o teste de χ^2 e, quando necessário, o Teste Exato de Fisher. Finalmente, para a avaliação dos tempos (T_2 e T_3), utilizou-se a análise de sobrevivência, com a significação estatística da diferença entre os grupos avaliada pelo método de Kaplan-Meyer através do teste de Log-rank (LEE, 1980).

3.8 Aspectos Éticos

Tanto as prostaglandinas como a laminária têm sido descritas com métodos eficazes e com poucos efeitos colaterais, utilizados e testados cientificamente para uso na prática clínica, com intuito de melhorar as condições do colo uterino para uma posterior indução de parto. Manteve-se, no presente estudo, a confidencialidade sobre a fonte das informações; cada mulher foi identificada apenas por um número. Como as pacientes deveriam aceitar ser alocadas, ao acaso, aos grupos "misoprostol" ou "laminária", obteve-se o consentimento informado de participação no estudo (Anexo 2) , conforme os termos da Declaração de Helsinki (DECLARACIÓN DE HELSINK, 1990).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Coletaram-se os dados deste estudo no período de junho de 1993 a março de 1995. Foram 29 mulheres com óbito fetal que utilizaram misoprostol e 31, também com óbito fetal, que utilizaram laminária, para o preparo do colo previamente à indução do trabalho de parto.

Inicialmente serão apresentados os resultados das variáveis de controle referentes às mulheres, seus antecedentes obstétricos e outros dados relativos à atual gravidez previamente à inserção dos métodos de preparo cervical, comparativamente para os dois grupos, com o objetivo de controlar a qualidade da randomização.

A seguir, serão apresentados os resultados das variáveis dependentes comparativamente para os dois grupos, incluindo, por último, os resultados da análise de sobrevivência, para os diferentes tempos estudados até o início do trabalho de parto e parto.

4.1 Controle da Randomização.

A idade das pacientes variou entre 15 e 43 anos, com idade média 27,48 para o grupo que utilizou misoprostol. Para o grupo da laminária, essa variação foi de 14 a 37 anos, com média em 27,42 anos. As diferenças não foram estatisticamente significativas, tanto pela comparação de médias, conforme mostra a Tabela 9, como pelo teste de χ^2 para tendência, conforme a Tabela 1.

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO IDADE E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Idade	Misoprostol	Laminária
menor que 20 anos	10,3	6,5
de 20 a 29 anos	55,2	54,8
30 anos ou mais	34,5	38,7
Total	29	31

$\chi^2_{\text{trend}} = 0,263$ $p = 0,608$

Com relação à idade gestacional à época do diagnóstico do óbito fetal e entrada da gestante no estudo, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os dados estão nas Tabelas 2 e 9 que mostram, respectivamente, a comparação de médias e a distribuição das mulheres por grupos de idade gestacional nos dois grupos.

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO IDADE GESTACIONAL E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Idade Gestacional	Misoprostol	Laminária
16 a 20	13,8	3,2
21 a 29	41,4	41,9
30 ou mais	44,8	54,9
Total	29	31
$\chi^2_{\text{trend}} = 1,523$		$p = 0,217$

O número de gestações (incluindo a atual) não mostrou diferença significativa entre os grupos, tanto quando se compararam as médias (Tabela 9), como quando se distribuíram as mulheres por grupos de número de gestações (Tabela 3).

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO NÚMERO DE GESTAÇÕES E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL

Gestações	Misoprostol	Laminária
1	27,6	29,0
2 a 4	48,3	51,6
5 ou mais	24,1	19,4
Total	29	31

$\chi^2_{\text{trend}} = 0,115$

$p = 0,734$

Quanto à paridade das mulheres, a média encontrada no grupo que utilizou misoprostol foi de 2,0 e de 1,58 para o grupo da laminária, diferença que também não mostrou significância estatística, assim como a distribuição por grupos de paridade (Tabelas 9 e 4)

TABELA 4

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO PARIDADE E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Paridade	Misoprostol	Laminária
nulíparas	34,5	32,3
1 a 3	48,3	58,1
mais que 3	17,2	9,6
Total	29	31

χ^2 trend = 0,098

p = 0,754

Os resultados referentes ao antecedente de aborto, comparativamente entre os grupos, encontram-se na Tabela 9, através da comparação de médias. A Tabela 5 mostra a distribuição das mulheres por antecedente de aborto. Tais diferenças não foram estatisticamente significativas.

TABELA 5

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO ANTECEDENTE DE ABORTO E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Antecedente de Aborto	Misoprostol	Laminária
Presente	27,6	22,6
Ausente	72,4	77,4
Total	29	31
$\chi^2 = 0,2$ $p = 0,655$		

A presença ou não de uma cicatriz no segmento uterino, por uma cesárea anterior, também não foi diferente para os dois grupos estudados. Os resultados encontram-se na Tabela 6.

TABELA 6

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO ANTECEDENTE DE CESÁREA E MÉTODO UTILIZADO NO PREPARO CERVICAL.

Antecedente de Cesárea	Misoprostol	Laminária
Presente	13,8	22,6
Ausente	86,2	77,4
Total	29	31
$\chi^2 = 0,77$		$p = 0,379$

Os níveis de hemoglobina pré-parto também foram comparados nos grupos estudados e não apresentaram diferença significativa. Os resultados por faixas de valores de Hb estão expostos na Tabela 7 e as respectivas médias e desvios-padrão na Tabela 9.

TABELA 7

DITRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO NÍVEIS DE HEMOGLOBINA PRÉ PARTO E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Hb pré-parto	Misoprostol	Laminária
10,0 - 11,9	53,6	51,6
12,0 - 13,9	35,7	38,7
14,0 ou mais	10,7	9,7
Total	28*	31

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

* excluído 1 caso ignorado

Com relação ao Índice de Bishop inicial, previamente à inserção do método de preparo, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os dados relativos ao Índice de Bishop inicial estão apresentados na Tabela 8 e na Tabela 9.

TABELA 8

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO O ÍNDICE DE BISHOP INICIAL E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Índice de Bishop Inicial	Misoprostol	Laminária
0 - 2	58,6	45,2
3 - 5	41,4	54,8
Total	29	31
$\chi^2 = 1,09$ $p = 0,297$		

Na Tabela 9 apresentam-se, resumidamente, os resultados de todas as variáveis de controle, avaliados pela comparação de médias entre os dois grupos.

TABELA 9

MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE CONTROLE, SEGUNDO O MÉTODO DE PREPARO CERVICAL UTILIZADO

Variáveis	Média		Desvio Padrão		p
	M	L	M	L	
Idade	27,48	27,42	6,80	5,23	0,917# NS
Idade gestacional	28,00	29,55	5,48	6,48	0,402* NS
Gestações anteriores	3,62	2,97	4,09	1,80	0,975* NS
Paridade	2,00	1,58	2,39	1,41	0,855* NS
Antecedente de aborto	0,59	0,32	1,70	0,70	0,666* NS
Filhos vivos	1,59	1,45	2,29	1,31	0,512* NS
Hb pré-parto	11,88	11,86	1,76	1,67	0,941# NS
IB Inicial	2,14	2,71	1,41	1,13	0,092* NS

* teste de Mann-Whitney para variáveis discretas

teste t de Student para variáveis contínuas

Ainda com relação aos antecedentes maternos, avaliou-se a presença ou não de patologias maternas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados. Os casos positivos do grupo do misoprostol referem-se a três mulheres com hipertensão arterial e a duas com cardiopatia. No grupo da laminária, foram cinco mulheres com hipertensão arterial, duas com cardiopatia, duas com sífilis e uma com colagenose. Os resultados estão expressos na Tabela 10

TABELA 10

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO A PRESENÇA DE ANTECEDENTES MÓRBIDOS E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Antecedentes Mórbidos	Misoprostol	Laminária
presente	17,2	32,3
ausente	82,8	67,7
total	29	31
$\chi^2 = 1,8$	$p = 0,179$	

Quanto à ocorrência de patologias obstétricas na gestação em estudo, também não se observaram diferenças significativas entre os grupos. Os resultados encontram-se na Tabela 11.

TABELA 11

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO PRESENÇA DE PATOLOGIAS OBSTÉTRICAS E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Patologias Obstétricas	Misoprostol	Laminária
Hipertensão gestacional	13,8	12,9
Trabalho de parto prematuro	17,2	16,1
Outras	10,4	9,7
Sem	58,6	61,3
Total	29	31

$\chi^2 = 0,04$

$p=0,982$

4.2. Resultado das Variáveis Dependentes.

Do total das mulheres estudadas, 40% evoluíram para parto em menos de 24 horas após a inserção do método de preparo cervical, sendo 78,6% no grupo que utilizou misoprostol e apenas 6,5% no grupo da laminária. Foi estatisticamente significativa a diferença entre os dois grupos estudados. Os resultados estão descritos na Tabela 12.

TABELA 12

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO A OCORRÊNCIA DO PARTO ATÉ 24 HORAS DO INÍCIO DO PREPARO CERVICAL E MÉTODO DE PREPARO UTILIZADO.

Parto durante o preparo	Misoprostol	Laminária
Sim	78,6	6,5
Não	21,4	93,5
Total	28*	31
*excluido 1 caso por cesárea	$\chi^2=31,71$	$p<0,00001$

Na descrição da maior parte das outras variáveis, excluiu-se um caso do grupo que utilizou misoprostol, por ter sido indicada cesárea antes das 24 horas após as quais a gestante seria reavaliada. O caso será brevemente descrito, a seguir:

Primigesta, 36 anos, idade gestacional de 41 semanas e 3 dias, sem patologia materna ou obstétrica, altura uterina de 38 cm, que procurou o Serviço com queixa de parada dos movimentos fetais há um dia, Índice de Bishop inicial igual a 5, hemoglobina pré-parto de 11,7 mg/dl, hematócrito de 34, coagulograma normal. Foi sorteada para receber um comprimido de misoprostol intra-cervical. Com menos de duas horas após a inserção, iniciou atividade uterina, evoluindo com taquissistolia. Por queixas de dor, a paciente recebeu duas doses de 100 mg de meperidina por via intramuscular, com intervalo de três horas, sem melhora dos sintomas, passando, então, a apresentar hipertonia uterina. Por suspeita clínica de descolamento prematuro de placenta, 7 horas após o início do trabalho de parto, realizou-se amniotomia, estando o colo completamente esvaecido e com dois centímetros de dilatação, polo cefálico fixo, com saída de líquido amniótico achocolatado. Após um período de 4 horas, ainda mantendo contrações de forte intensidade e com queixa de dor, reavaliou-se o colo uterino que estava, então, com 4 cm de dilatação. Indicou-se a analgesia de parto. Após sua realização, diminuíram a intensidade e frequência das contrações uterinas, e iniciou-se condução do trabalho de parto com ocitocina, mas não houve evolução. Após 8 horas de analgesia, a paciente foi submetida a cesárea por distócia funcional e por estar apresentando quadro febril sem etiologia definida, com suspeita de infecção ovular. Introduziu-se antibioticoterapia de amplo espectro pela suspeita de infecção ovular. O hemograma, cujo resultado foi obtido após iniciada antibioticoterapia, mostrava apenas leucocitose sem desvio. A paciente recebeu alta no segundo dia pós parto, com lactação inibida, e orientada a manter a antibioticoterapia até completar sete dias e não apresentou qualquer complicação.

O índice de Bishop final foi estatisticamente diferente nos dois grupos de mulheres. Naquelas que evoluíram para parto antes de ser feita essa reavaliação do colo uterino, o índice de Bishop foi considerado igual a 13, que é a pontuação máxima desse índice. Na Tabela 13, descrevem-se esses resultados e, na Tabela 22, está o resultado da média e do desvio-padrão dos dois grupos estudados, mostrando também diferença significativa.

TABELA 13

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO O ÍNDICE DE BISHOP FINAL E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

ÍNDICE DE BISHOP FINAL	Misoprostol	Laminária
2 a 5	17,9	58,1
6 a 8	3,6	29,0
9 a 13	78,5	12,9
Total	28*	31
* excluído 1 caso de cesárea	$\chi^2_{\text{trend}} = 19,58$	p=0,00001

Calculou-se a variação do Índice de Bishop para cada caso que também mostrou diferença significativa entre os grupos. Os resultados estão descritos na Tabela 14. As médias e respectivos desvios-padrão dessa variável nos dois grupos estudados estão na Tabela 23 e também mostraram diferença significativa.

TABELA 14

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO A VARIAÇÃO DO ÍNDICE DE BISHOP E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Δ Índice de Bishop	Misoprostol	Laminária
0 a 5	17,9	87,0
6 a 9	17,9	6,5
10 a 13	64,2	6,5
Total	28*	31
* excluído 1 caso de cesárea	$\chi^2_{\text{trend}} = 27,80$	$p < 0,00001$

Com relação ao tempo de indução em horas, a diferença entre os grupos também foi estatisticamente significativa (Tabela 15). Aproximadamente 80% das mulheres que utilizaram misoprostol não necessitaram de ocitocina. Na Tabela 23 estão os resultados das médias e desvios-padrão nos dois grupos, evidenciando a diferença entre eles. Houve, no grupo que utilizou laminária, seis casos que foram considerados como falha de indução, por não apresentarem atividade uterina após transcorridas 72 horas de indução ocitócica. No cálculo da média e desvio-padrão para esses casos, considerou-se esse período máximo de 72 horas de indução.

TABELA 15

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO O TEMPO EM HORAS DE INDUÇÃO OCITÓCICA E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Horas de indução ocitócica	Misoprostol	Laminária
zero	79,3	12,9
até 24	13,8	51,6
25 ou mais	6,9	35,5
Total	29	31
$\chi^2_{\text{trend}} = 21,72$		$p < 0,00001$

Quanto à dose total de ocitocina utilizada, a diferença entre os grupos também foi estatisticamente significativa, sendo em torno de cinco vezes maior no grupo que utilizou laminária no preparo cervical. As médias e desvios-padrão referentes a essa variável estão descritos na Tabela 16.

TABELA 16

MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA DOSE TOTAL DE OCITOCINA UTILIZADA, SEGUNDO MÉTODO DE PREPARO CERVICAL, EM U.I..

	Misoprostol	Laminária
Média	6,8	33,9
DP	18,34	33,85

p=0,0005 (Teste t de Student).

Os valores de hemoglobina pós-parto, de amostras de sangue colhidas nas primeiras 24 horas após a expulsão do produto conceptual, estão na Tabela 17, agrupados em três categorias. Não houve diferença significativa entre os dois grupos estudados. Na avaliação das médias e desvios-padrão, os grupos também não mostraram diferença estatisticamente significativa quanto a esse parâmetro (Tabela 23).

TABELA 17

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO NÍVEIS DE HEMOGLOBINA PÓS-PARTO E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Hb pós- parto	Misoprostol	Laminária
menor que 10	11,5	23,3
10,0 a 11,9	57,7	46,7
12,0 ou mais	30,8	30,0
Total	26*	30#
*excluídos 3 casos ignorados	$\chi^2_{\text{trend}} = 0,463$	p=0,496

excluído 1 caso ignorado

Com relação ao tempo de internação, houve diferença significativa entre os dois grupos estudados. No grupo que utilizou misoprostol no preparo cervical, a maior parte das mulheres ficou internada até três dias (69%), e no grupo de mulheres que utilizou a laminária, a maioria ficou internada de quatro a cinco dias (54,8%). Os resultados estão na Tabela 18. A média dos dias de internação e seu respectivo desvio-padrão estão apresentados na Tabela 23, mostrando também diferença estatisticamente significativa nos dois grupos de mulheres.

TABELA 18

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO TEMPO DE INTERNAÇÃO E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Dias de internação	Misoprostol	Laminária
2 a 3	69,0	22,6
4 a 5	27,6	54,8
6 ou mais	3,4	22,6
Total	29	31

$$\chi^2_{\text{trend}} = 13,09$$

$$p=0,0003.$$

Calculou-se o tempo, em horas, desde a inserção do método de preparo cervical até que se iniciasse a atividade uterina. No grupo que recebeu misoprostol, 82% das mulheres iniciaram atividade uterina nas primeiras 24 horas. Já entre as que utilizaram laminária, 40% iniciaram atividade uterina nesse intervalo de tempo. Os resultados dessa variável estão na Tabela 19. Na comparação de suas médias e desvios-padrão entre os dois grupos estudados, a diferença mostrou-se estatisticamente significativa (Tabela 23). Houve seis casos em que ocorreu falha de indução, todos no grupo que utilizou laminária.

TABELA 19

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO TEMPO ENTRE O PREPARO CERVICAL E O INÍCIO DA ATIVIDADE UTERINA (T2) E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Início da atividade uterina	Misoprostol	Laminária
até 24 horas	82,1	40,0
25 a 72 horas	17,9	60,0
Total	28*	25#

*excluído 1 caso (cesárea) $\chi^2=9,98$ $p= 0,00159$

#excluídos 6 casos que não entraram em trabalho de parto até 72 horas de indução ocitócica.

Ainda com relação ao tempo decorrido entre o preparo do colo e o início da atividade uterina (T2), a Tabela 20 mostra, para ambos os grupos de tratamento, a taxa acumulada, em função do tempo, de gestantes que ainda não tinham contrações uterinas regulares. Os dois grupos tiveram um comportamento significativamente diferente, com taxas menores e favoráveis ao misoprostol, como também demonstra a Figura 1.

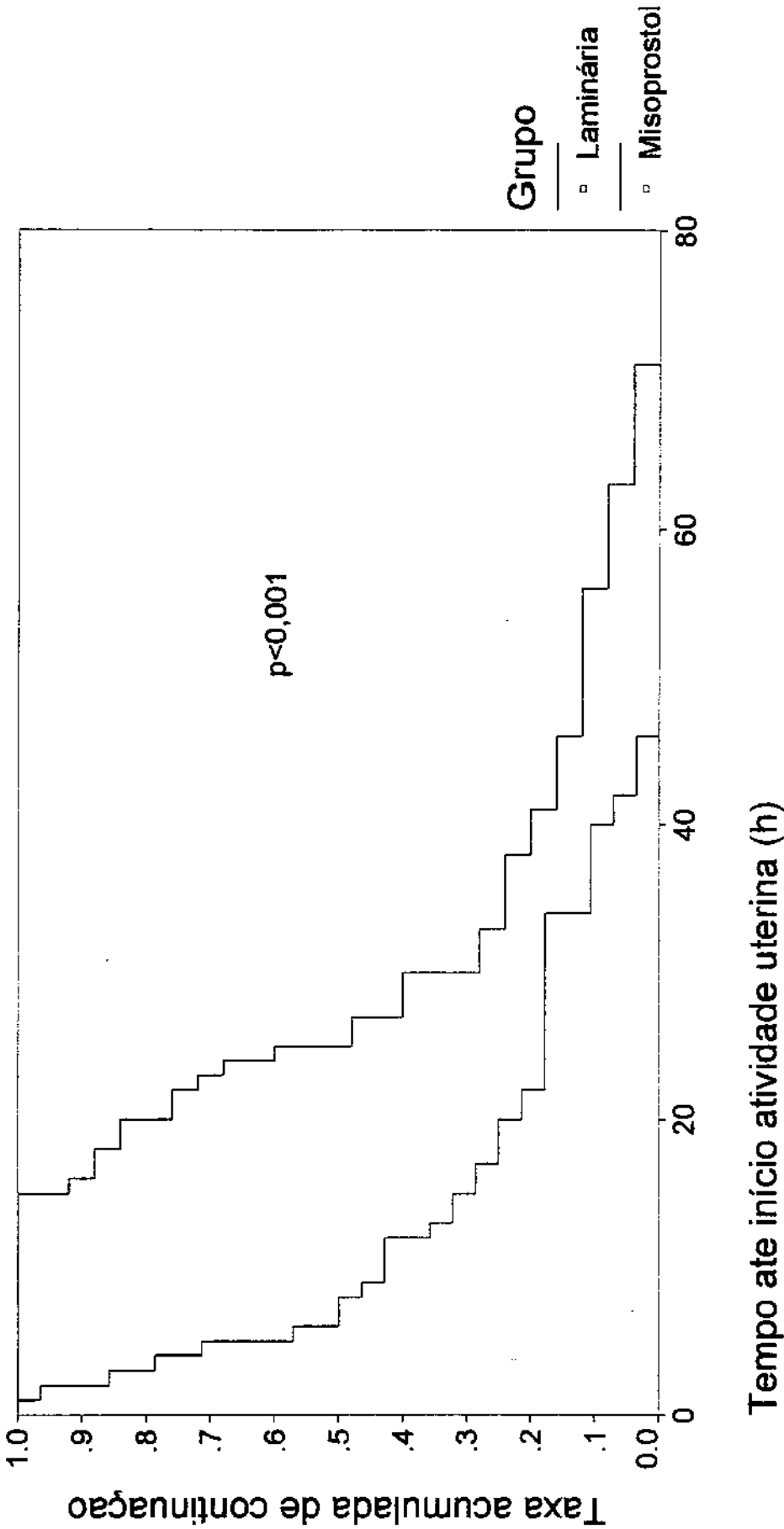
TABELA 20

TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO ATÉ O INÍCIO DA ATIVIDADE UTERINA (T2), SEGUNDO TEMPO E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

	Misoprostol	Laminária
Tempo (horas)	Taxa (%)	Taxa (%)
0	100,0	100,0
2	85,7	100,0
4	71,4	100,0
6	50,0	100,0
8	46,4	100,0
10	42,9	100,0
12	35,7	100,0
24	17,9	60,0
36	10,7	24,0
48	0,0	12,0
60	0,0	8,0
72	0,0	0,0
n	28	25

p < 0,001 (teste de Log-rank)

Figura 1 - Taxas acumuladas de continuação até o início da atividade uterina (T2) segundo método de preparo cervical.



Com relação ao tempo, em horas, desde o preparo cervical até a ocorrência do parto, os grupos também mostraram diferença estatisticamente significativa, tanto quando avaliados diferentes intervalos de tempo, como quando comparadas as médias e desvios-padrão (Tabelas 21 e 23).

TABELA 21

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO TEMPO ENTRE O PREPARO CERVICAL E O PARTO (T3) E MÉTODO DE PREPARO UTILIZADO.

Tempo entre preparo cervical e parto	Misoprostol	Laminária
Até 24 horas	75,0	12,5
25 a 48 horas	17,8	54,2
Mais que 48 horas	7,2	33,3
Total	28*	24#

*excluído 1 caso de cesárea $\chi^2=17,15$ $p=0,00003$

#excluídos 6 casos que não tiveram parto em até 72 horas e 1 caso que foi para cesárea durante a indução.

Ainda com relação ao tempo decorrido entre o preparo do colo e o parto (T3), a Tabela 22 mostra, para ambos os grupos de tratamento, a taxa acumulada, em função do tempo, de gestantes que ainda não tinham tido parto. Também para essa variável os dois grupos tiveram um comportamento significativamente diferente, com taxas menores e favoráveis ao misoprostol, como também demonstra a Figura 2.

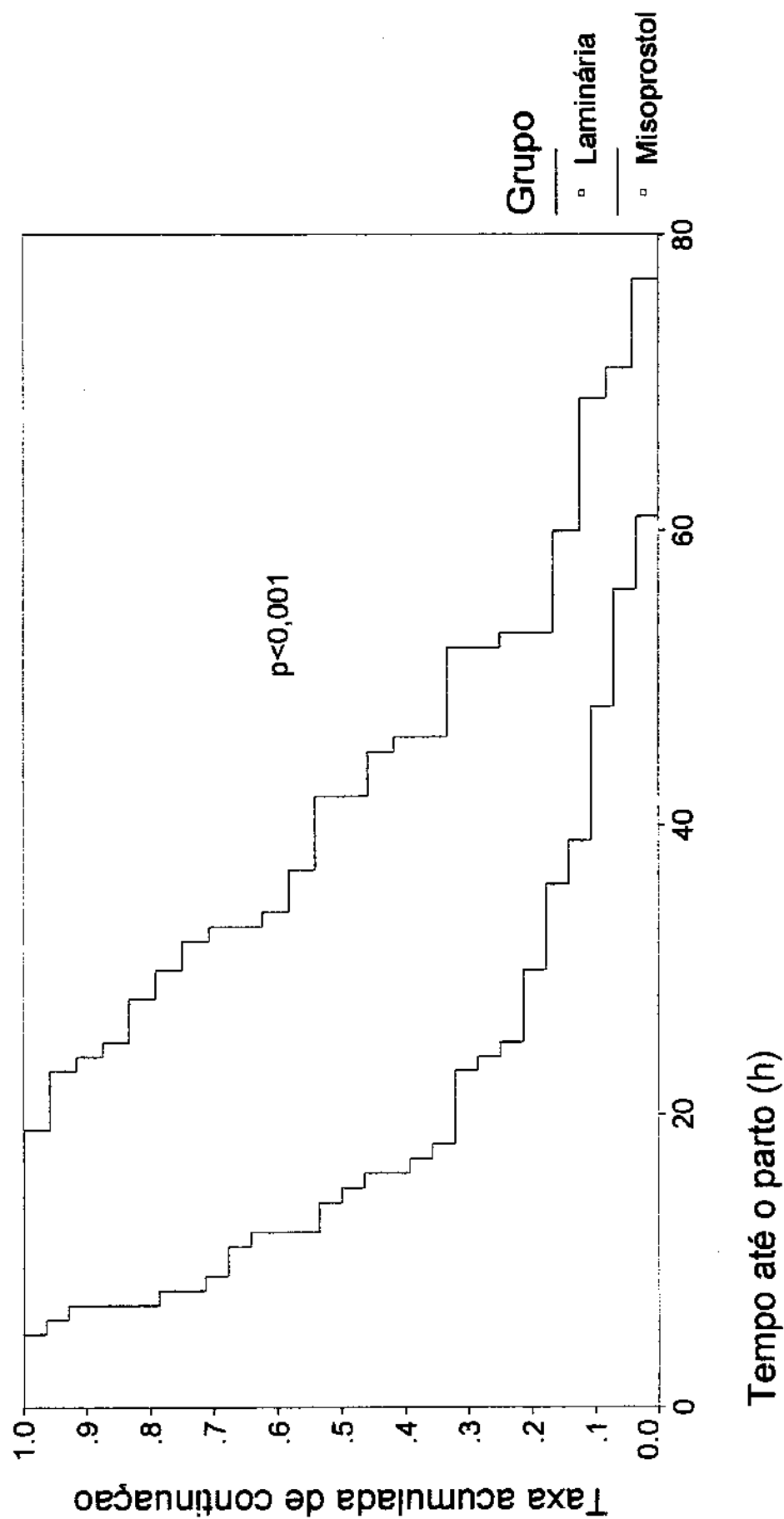
TABELA 22

TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO ATÉ O PARTO (T3), SEGUNDO TEMPO E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Tempo (horas)	Misoprostol Taxa (%)	Laminária Taxa (%)
0	100,0	100,0
2	100,0	100,0
4	100,0	100,0
6	92,9	100,0
8	71,4	100,0
10	67,9	100,0
12	53,6	100,0
24	25,0	87,5
36	14,3	58,3
48	7,1	33,3
60	3,6	12,5
72	0,0	4,2
n	28	24

p < 0,001 (teste de Log-rank)

Figura 2 - Taxas acumuladas de continuação até o parto (T3) segundo método de preparo cervical.



Na Tabela 23 estão resumidos os resultados das médias e desvios-padrão de algumas das variáveis dependentes numéricas.

TABELA 23

MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DE ALGUMAS VARIÁVEIS DEPENDENTES, SEGUNDO MÉTODO DE PREPARO CERVICAL UTILIZADO.

	Médias		Desvio Padrão		p	
	M	L	M	L		
Índice de Bishop final	11,03	5,71	13,44	9,55	<0,001 *	
Δ Índice de Bishop	9,00	3,00	11,70	8,27	<0,001 *	
Horas de indução	4,76	26,74	11,86	25,89	<0,001 #	
Dose total de ocitocina	6,76	33,90	18,33	33,85	<0,001 #	
Hb pós parto	11,38	11,14	1,78	2,41	0,546 #	NS
Dias de internação	3,24	4,80	0,99	1,54	<0,001 *	
T2 preparo-contrações	13,46	30,56	13,54	14,66	<0,001 #	
T3 preparo-parto	19,61	42,75	15,41	15,86	<0,001 #	

* teste de Mann-Whitney

teste t de Student

Com relação ao custo total do procedimento, estimou-se o custo de cada dia de internação que, segundo a tabela do SUS utilizada neste serviço, seria em torno de R\$ 57,00 (cinquenta e sete reais), para cobrir os gastos relativos à internação na enfermaria e assistência ao parto ou aborto. Além desse valor, considerou-se também o custo dos métodos de preparo cervical utilizados que foram estimados em R\$ 1,00 e R\$ 7,00 reais, respectivamente para o misoprostol e laminária. A média e desvio-padrão dos valores obtidos para os dois grupos avaliados estão na Tabela 24.

TABELA 24

MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO CUSTO EM REAIS DO PROCEDIMENTO, SEGUNDO MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

	MISOPROSTOL	LAMINÁRIA
Média	185,7	280,9
DP	87,59	56,29
p = 0,00005 (teste t de Student)		

Quanto aos efeitos indesejáveis do método utilizado no preparo cervical, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Dos seis casos que apresentaram intercorrências no grupo do misoprostol, um foi de taquissístolia e os outros cinco foram de desconforto (contrações dolorosas referidas pela mulher). O caso do grupo da laminária com intercorrência foi de sangramento vaginal (Tabela 25).

TABELA 25

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO A OCORRÊNCIA DE EFEITOS INDESEJÁVEIS E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Efeitos indesejáveis	Misoprostol	Laminária
Ausente	79,3	96,8
Presente	20,7	3,2
Total	29	31

p=0,0422 (teste exato de Fisher)

A ocorrência de complicações surgidas no período puerperal também não mostrou diferença significativa entre os grupos estudados. Houve um caso de febre e um de descompensação de cardiopatia no grupo que utilizou misoprostol. No que utilizou laminária, houve dois casos de febre e dois de sangramento. Todas as mulheres com febre tinham suspeita clínica de endometrite e foram tratadas como tal, sem nenhuma intercorrência. Os resultados referentes a essa variável estão na Tabela 26.

TABELA 26

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS MULHERES, SEGUNDO EVOLUÇÃO PUERPERAL E MÉTODO DE PREPARO CERVICAL.

Evolução puerperal	Misoprostol	Laminária
Normal	93,1	87,1
Patológica	6,9	12,9
Total	29	31
p=0,368 (teste exato de Fisher)		

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO.

Os resultados obtidos nesse ensaio clínico mostraram uma diferença importante em relação aos dois métodos utilizados para o preparo cervical. A laminária foi eficaz na modificação cervical, enquanto o misoprostol na dose e via em que foi utilizado, não só foi mais eficaz no preparo cervical, como também resultou como método de indução de parto.

Isso se torna mais claro quando se observa que 82% das mulheres avaliadas iniciaram atividade uterina regular nas 24 horas reservadas ao preparo cervical, e que 79% delas evoluíram para parto sem necessidade de ocitocina, quando utilizaram o misoprostol para o preparo cervical. Em decorrência dessa diferença muito importante no resultado final, que é a ocorrência do parto, também foram bastante distintos os resultados relativos ao tempo de indução ocitócica e à dose de ocitocina utilizada, ambos favoráveis ao grupo que utilizou misoprostol.

Sabe-se que, em presença de feto morto, a resposta a qualquer agente para indução do trabalho de parto é maior quando comparada a gestações com feto vivo e idade gestacional semelhante (CUNNINGHAM et al., 1993; MARIANI NETO, 1994; BERLAND, 1995). Apesar disso, a ocorrência do parto, em média 20 horas após iniciado o preparo cervical em mulheres sem atividade uterina prévia e com colo desfavorável, que foi significativamente menor do que no grupo que utilizou a laminária, faz questionar se essa dose de prostaglandina não causaria contratilidade

uterina excessiva, potencialmente perigosa e possivelmente não tolerável para um feto vivo. De fato, a diminuição da dose do misoprostol para a indução de parto com fetos vivos, com o intuito de diminuir a ocorrência de efeitos indesejáveis ao feto, parece ser a tendência em todo o mundo (SANCHEZ-RAMOS et al., 1993; FLETCHER et al., 1994; BUGALHO et al., 1995a; WING et al., 1995a; WING et al., 1995b). Não se avaliou sistematicamente a contratilidade uterina desencadeada por ambos os métodos no presente estudo, já que o objetivo inicial era o de avaliar o seu papel no preparo cervical. Isso teria sido importante fundamentalmente para o conhecimento do padrão de atividade uterina desencadeada por essa dose de misoprostol.

Não existem ainda no Brasil estudos utilizando o misoprostol para a indução de parto ou maturação do colo em gestações com feto vivo, apesar da experiência internacional existente. Provavelmente, essa deverá ser a abordagem a ser seguida em futuro próximo, quando se disponha de consentimento para o uso dessa droga no Brasil para esse fim, com o intuito de avaliar se o método é também eficaz e seguro para o preparo do colo e para a indução de parto em gestações com feto vivo e que tenham indicação de interrupção, em população de gestantes brasileiras. As demais prostaglandinas existentes no mundo para esse fim nunca foram aprovadas para uso comercial no Brasil. Isso significou um atraso, tanto em termos científicos quanto de disponibilidade de recursos terapêuticos, que poderia agora ser compensado pela aprovação do uso do misoprostol pelas autoridades de saúde, já que essa tem também se tornado a droga de escolha em outros países do primeiro mundo que dispõem das outras PG.

No presente estudo foi objetivo encontrar um método de preparo cervical seguro, eficaz, de custo acessível e disponível no mercado. Apesar de o misoprostol ter sido utilizado em vários esquemas e para muitas finalidades em Obstetrícia, ainda existem dúvidas quanto à segurança desse método para a mãe e para o feto. São poucos os relatos de utilização do misoprostol em casos de óbito intra-uterino, talvez porque, nessa situação, a diminuição da concentração da progesterona facilite a ultimateção do parto e possa distorcer o resultado da modificação cervical e início da atividade uterina (BERLAND, 1995). Possivelmente esse efeito deva ser menos pronunciado em presença de feto vivo.

Por outro lado, utilizando casos de óbito fetal, várias gestações estão no segundo trimestre, época em que existe uma menor sensibilidade uterina à ocitocina endógena ou exógena, podendo pesar de forma desfavorável nos resultados finais da interrupção dessas gestações. BUGALHO et al.(1994a) e BUGALHO et al. (1995b), em dois trabalhos, utilizaram o misoprostol intravaginal não para o preparo cervical, mas para indução de parto, em gestações com óbito fetal. Chegaram à conclusão que é uma droga eficaz e segura e que a dose utilizada pode variar até 800 mcg, mas que a maior parte dos casos (em torno de 80%) evolui para parto entre 15 e 18 horas após utilização da droga, com dose média em torno de 100 mcg. Esses resultados, muito semelhantes aos encontrados nesse ensaio clínico, sugerem não haver contra-indicações na utilização do misoprostol para a indução de parto em gestações com óbito fetal e que é desnecessária a utilização de doses elevadas, principalmente por

via oral, que causam quadros de diarreia, sudorese e vômitos, muito desconfortantes para a mulher. Essa observação é muito pertinente para o uso rotineiro dessa droga em Obstetrícia, no Brasil, onde é utilizada na prática de maneira empírica, geralmente com superdosagem e incluindo, também, a via oral, desnecessariamente e sem um respaldo científico.

O misoprostol vem sendo utilizado em alguns países para preparo cervical, interrupção precoce da gestação, indução de parto em óbito fetal e, ultimamente, em indução de parto com fetos vivos (MARGULIES, CAMPOS PÉREZ, VOTO, 1992; FLETCHER et al., 1993, BUGALHO et al., 1994a, BUGALHO et al., 1994b, BUGALHO et al. 1995a, EL REFAEY et al., 1994, FLETCHER et al., 1994, BUGALHO et al., 1995b, WING et al, 1995a, WING et al., 1995b). Sua eficácia e baixo custo tornam-no bastante atraente. Todavia alguns efeitos colaterais e complicações obstétricas descritas com sua utilização tornam necessária a realização de estudos adicionais que comprovem sua segurança, tanto para a gestante como para seu produto conceptual.

Por questões éticas, pela dose elevada de prostaglandina na apresentação do misoprostol nacional e também pela falta de uma avaliação científica de seu uso neste Serviço, optou-se por utilizar a droga inicialmente em gestações com óbito intra-uterino, para que se pudesse testar a segurança da mesma para a mulher, comparando-se os resultados do grupo que utilizou misoprostol com os de outro grupo que utilizou laminária para o preparo do colo. Optou-se também pela via intra-cervical, e não pela vaginal, para o misoprostol porque na época do início do estudo ainda não

havia evidências na literatura de que o mesmo pudesse ser menos bem tolerado pela primeira que pela segunda. Além disso, essa opção também se baseou na tentativa de seguir todo o rigor metodológico possível para um ensaio clínico, evitando possíveis vícios nos resultados avaliados em cada grupo decorrentes do Efeito Hawthorne (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1991), pela percepção que a gestante poderia ter sobre qual método estaria sendo empregado no seu caso específico e, assim, descaracterizando o cegamento das mulheres com relação ao método empregado.

Em relação à laminária como método de preparo cervical, já se confirmou sua eficácia e segurança, tanto para as parturientes como para seus fetos (KAZZI et al., 1982; MORRIS et al., 1986). Por ser um método de preparo cervical disponível rotineiramente nesse Serviço, ela foi utilizada comparativamente com a droga a ser testada nessa população, o misoprostol. Recentemente em nosso Serviço a laminária foi avaliada através de um ensaio clínico similar ao presente, em que foi utilizada comparativamente a controles sem preparo cervical, em casos de óbito fetal. Encontrou-se diferença na avaliação cervical após o uso do método, porém o tempo médio até o parto após a indução ocitócica não mostrou diferença significativa (PARPINELLI et al., 1996).

Uma das possíveis limitações relativas ao uso das laminárias, e que foi comum tanto ao estudo referido como ao presente, diz respeito a restrições operacionais e financeiras associadas a esse método no Brasil. Por ser um produto importado, embora de custo não muito elevado, ainda existem algumas limitações à sua disponibilidade.

Isso fez com que não se pudesse seguir o procedimento mais adequado de, após um período de 6 a 12 horas da colocação de uma laminária, substituí-la por um ou mais outros dispositivos para se obter o máximo de modificação cervical no período de 24 horas de preparo cervical. Em seguindo esse procedimento ideal, provavelmente as diferenças encontradas entre os dois métodos fossem menores. Entretanto, o mesmo argumento poderia ser utilizado em relação ao misoprostol. Embora tenha sido pequeno o número de casos que utilizou o misoprostol e não iniciou contratilidade uterina durante o período de preparo do colo, uma segunda dose adicional, empregando uma dosagem menor que a inicial, talvez pudesse ter sido novamente usada após 12 horas nesses casos.

Os obstetras habituados a acompanhar induções de parto sabem da importância de um colo uterino favorável para a obtenção do sucesso da indução. Nos países em que há acesso ao gel de prostaglandina E_2 ou $F_{2\alpha}$, não se inicia uma indução sem a utilização prévia desse método para amadurecimento cervical. Nos meios sem essa opção de tratamento do colo, é muito mais alta a incidência de fracasso das induções. No Brasil, campeão mundial das taxas de cesariana, não se dispõem de prostaglandinas específicas aprovadas para esse fim, fato que certamente contribui para a elevação das indicações da cesárea. Esse problema é relevante se se considerar a importância de uma boa assistência ao parto, tanto para a mulher como para o feto/recém-nascido, além dos fatores relacionados ao custo do procedimento, num país de poucos recursos financeiros destinados à saúde, como é o caso do Brasil.

Os dois grupos estudados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação às variáveis avaliadas previamente ao início do preparo cervical, sendo, portanto, comparáveis. Em relação a essas características da população estudada, não há nenhum dado relevante que mereça uma discussão mais detalhada. Cabe salientar, porém, que entre as patologias apresentadas por essas mulheres, a hipertensão arterial crônica ou gestacional foi a que esteve presente com maior frequência, seguida pelo trabalho de parto prematuro e cardiopatia materna. Não foi objetivo do estudo avaliar a causa do óbito fetal, mas é bastante sugestiva a frequência de 23% de antecedente de algum tipo de hipertensão entre as mulheres estudadas. Sabe-se que o resultado perinatal de gestantes hipertensas está intimamente relacionado à qualidade da assistência pré-natal recebida.

Em relação à gestante, é interessante observar não ter havido diferença significativa entre os grupos quanto à ocorrência de complicações durante o preparo do colo. Explica-se facilmente o maior número de mulheres com desconforto, necessitando de medicação analgésica, se se considerar que no grupo do misoprostol a maioria delas já estava em franco trabalho de parto.

Houve, entretanto, um caso em que se utilizou misoprostol no qual ocorreram contrações hipertônicas e taquissístolia (segundo definição de CURTIS et al., 1987), com queixa importante da parturiente e que não reverteu com as doses usuais de meperidina, sendo necessária utilização de analgesia de parto. Nesse caso,

especificamente, algumas particularidades devem ser consideradas: tratava-se de primigesta idosa com pós-datismo e feto no limite da macrosomia (3890 gramas). Esses fatores podem, em sua associação, ter contribuído para a evolução desfavorável e término do parto por cesárea por distócia funcional, além da hipertermia materna. Pode-se, ainda, discutir a indicação da via de parto pois, em presença de colo com 4cm de dilatação, óbito fetal e febre materna, por que correr o risco de se disseminar possível infecção para a cavidade peritoneal, sendo que se poderia esperar um tempo maior para o parto espontâneo ou, em último caso, realizar uma fetotomia e extração por via vaginal? É provável que aspectos psicológicos da parturiente, pressão por parte dos familiares e até mesmo o receio de posteriores complicações jurídicas possam ter levado à resolução final desse caso por cesariana. Esse caso é importante para se voltar ao tema da dose de misoprostol que deve ser ideal em gestações de termo com feto vivo. Esse achado pode estar relacionado com o provável maior risco de taquissistolia uterina com o aumento da idade gestacional e doses elevadas da droga.

Quanto à presença de cicatriz uterina, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, nem ocorreu nenhum caso de rotura uterina, mostrando ser o misoprostol uma prostaglandina que, nessa dose, pode ser utilizada com segurança, mesmo em mulheres que tenham uma cicatriz uterina. Ainda que o número de casos com antecedente de cesárea incluídos no estudo não tenha sido muito grande e a maioria não ser de gestação de termo, é de se esperar que a utilização de doses menores de misoprostol em casos como esses deva ser também eficaz e segura. A maior parte dos estudos que utilizou misoprostol no preparo cervical

ou indução de parto, excluiu pacientes com antecedente de cesárea (MARIANI NETO et al., 1987, FLETCHER et al., 1993, SANCHEZ-RAMOS et al., 1993, WING et al., 1995b, BUGALHO et al, 1995b). No entanto, pelo desempenho obstétrico de mulheres com antecedente de cesárea ter sido recentemente avaliado nesse Serviço, mostrando resultados favoráveis (BESTETI PIRES, 1996), pela segurança do uso da laminária nessas mulheres (SCHNEIDER, BUKOWSKY, CASPI, 1994) e pelos achados de outros autores como DEL VALLE et al. (1994) e NORMAN & EKMAN, (1992), com experiência na utilização da PGE₂ em mulheres com antecedente de cesárea e colo desfavorável, as gestantes com esse antecedente foram incluídas e não ocorreu nenhuma complicação. CHEZ (1995) discute a questão do preparo cervical em mulheres com uma cicatriz de cesárea prévia e ressalta que, apesar da PGE₂ ser contraindicada para essas gestantes pela indústria farmacêutica que a produz, o Comitê do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia publicou em 1993 que essa questão ainda não estava determinada.

A pequena parcela de mulheres no grupo do misoprostol que necessitou de ocitocina também deve ser considerada pois, apesar de ser a forma de indução mais utilizada, não se deve esquecer do rigor com que gestantes com feto vivo e que utilizam ocitócicos intravenosos devem ser acompanhadas. Uma vez iniciada a utilização de ocitocina, sua continuidade deve ser cuidadosa e periodicamente avaliada. DUJARDIN et al. (1995) publicaram resultados não satisfatórios, quando se utilizou ocitocina sem indicação precisa durante o trabalho de parto.

No período puerperal também não ocorreram complicações importantes, não havendo diferença entre os grupos estudados. Surpreendentemente, os dois casos que apresentaram hemorragia no puerpério imediato foram do grupo que utilizou laminária. Alguns trabalhos descrevem a associação de altas doses de prostaglandinas com sangramento puerperal, talvez por haver um “esgotamento” das fibras musculares e diminuição da sua função contrátil (ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES, 1985). Vale ressaltar que, nesse estudo, a média do resultado do exame de hemoglobina pós-parto não mostrou diferença significativa entre os grupos.

Em relação à ocorrência de endometrite, também se confirmou a segurança de ambos os métodos, pois os dois grupos apresentaram baixa incidência dessa patologia puerperal, ocorrendo um caso no grupo do misoprostol e dois no grupo da laminária, ocorrências estas dentro dos limites esperados para a população atendida (NEME, 1994). Vale lembrar que o diagnóstico de infecção puerperal depende de vários fatores como o uso de antibiótico profilático e aguardar ou não resultados de exames laboratoriais e evidências clínicas. Porém, ante a menor suspeita de infecção, essas mulheres foram tratadas como tal e não houve complicação puerperal alguma.

Entre as limitações metodológicas desse estudo está o fato de ele não poder ter sido duplo-cego, condição ideal para um ensaio clínico, em virtude das diferentes características físicas dos métodos utilizados. Assim, o estudo em questão foi cego, pois os sujeitos não sabiam a qual grupo pertenciam. Para minimizar as diferenças,

todas as mulheres receberam um tampão vaginal, como deve ser utilizado para manter a laminária posicionada. Esse tampão nas mulheres que utilizaram misoprostol seria teoricamente inútil, mas possivelmente pode ter ajudado a manter o comprimido no canal cervical, impedindo que ele fosse expulso com a deambulação da mulher.

Outra limitação metodológica refere-se à utilização do Índice de Bishop. Apesar de serem descritas todas as variáveis e suas respectivas pontuações, existe uma variação pessoal subjetiva para sua estimação. O investigador principal realizou o toque vaginal em todas as mulheres, entretanto o Índice de Bishop inicial e final foi estimado por um outro examinador, cego ao método em questão. Vale ressaltar que todos os profissionais participantes dessa avaliação eram ginecologistas com experiência. Ainda com relação ao Índice de Bishop, outra limitação diz respeito à dificuldade de obtenção do escore final para os casos que evoluíram para parto antes de terminado o período de 24 horas de preparo cervical. Em tais casos, considerou-se o índice máximo de 13 pontos, embora esse procedimento possa ser passível de críticas, já que, de fato, esse índice não foi calculado. Contudo, se esses casos tivessem sido excluídos da análise do Índice de Bishop final, o grupo do misoprostol estaria sendo artificialmente desfavorecido nesse item.

Deve-se salientar, também, a questão de a variável “custo total do procedimento” mostrar diferença significativa. Isso não só pelo menor custo do misoprostol em relação à laminária, mas também por sua maior eficácia, mantendo-se a segurança para as mulheres, fato que reduziu significativamente o tempo de

internação das mesmas. Tal efeito poderia ter alguma repercussão em nível dos poucos recursos destinados à saúde no país, além do déficit de leitos hospitalares na maioria das regiões, se tais métodos fossem realmente disponíveis para uso clínico.

É possível que uma das consequências desse estudo seja a de demonstrar a necessidade de se ter disponível o misoprostol, por ser de fácil aplicação, seguro, eficaz e de baixo custo. Por ser utilizado clandestinamente para casos de aborto induzido, o Ministério da Saúde tentou tirar a droga da circulação nacional. Entretanto, como diversos trabalhos científicos e protocolos de pesquisa com referências adequadas mostraram a importância da droga, liberou-se sua utilização hospitalar.

Os dados obtidos nesse trabalho não deixam dúvidas quanto às vantagens da utilização do misoprostol em gestações com óbito fetal. Não se pode, também, obviamente, extrapolar esses resultados para gestações com feto vivo. Deve-se utilizar essa experiência, e também a de outros autores que realizaram estudos com rigor metodológico e casuística considerável (FLETCHER et al., 1993, SANCHEZ RAMOS et al., 1993, BUGALHO et al., 1995a, WING et al., 1995b), para propor a avaliação do uso da droga em dose mais baixa, de 25 a 50 mcg, para o preparo cervical de gestações com feto vivo e que tenham indicação de interrupção.

Esse estudo também mostra não existir suporte científico para que o misoprostol seja utilizado em doses elevadas pela via vaginal, ou ainda por via oral, porque isso

possivelmente aumentaria a ocorrência das complicações conhecidas das altas doses de prostaglandinas, além de aumentar o custo do procedimento.

Em resumo, conseguiu-se mostrar a eficácia e segurança maternas para o misoprostol intracervical na dose de 200mcg, um método de baixo custo e fácil aplicabilidade, a ser utilizado no preparo de cérvices uterinas imaturas em casos de óbito fetal, inclusive em mulheres com antecedente de cesárea e que, na grande maioria dos casos, dispensou a necessidade da indução ocitócica e diminuiu sensivelmente o tempo de internação das usuárias do método. Esse melhor desempenho do misoprostol em casos de óbito fetal não significa, entretanto, que o uso da laminária deva ser necessariamente abandonado. A laminária também é um método seguro e eficaz, que talvez pudesse ser reservado para alguns casos selecionados onde se deseja inicialmente apenas a maturação cervical ou ainda em situações de não disponibilidade do misoprostol.

Resta ainda alguma dúvida em relação à dose e intervalo ideal entre as doses para que se possa utilizar o misoprostol com a mesma segurança e bons resultados nas gestações com feto vivo e indicação de interrupção. Cabe salientar a importância da realização de novos estudos para melhor avaliação da contratilidade uterina, especialmente em gestações de termo ou pós-termo, em que a sensibilidade miometrial aos agentes uterotônicos é maior, para assegurar um resultado perinatal favorável que é o objetivo final de toda gestação, no qual o obstetra tem papel de grande importância.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES.

1. O misoprostol, na dose de 200 mcg aplicado no canal cervical, provocou maior modificação cervical que a obtida com o uso da laminária, em gestações com óbito fetal.
2. O tempo de indução ocitócica e a quantidade de ocitocina utilizada foi significativamente menor no grupo que utilizou misoprostol
3. Não houve diferença quanto à segurança do método para as mulheres nos dois grupos estudados.
4. O custo total do procedimento e o tempo de internação foram significativamente menores no grupo que utilizou misoprostol.
5. O misoprostol, na dose e via em que foi utilizado, resultou em método de indução de parto e não apenas de preparo cervical.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

* 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

ALTMAN, A.M.; STUBBLEFIELD, P.G.; SCHLAM, J.F.; LOBERFELD, R.;
OSATHANONDH, R. - Midtrimester Abortion with *Laminaria* and Vacuum
Evacuation on a Teaching Service. **J. Reprod. Med.**, **30**: 601-6, 1985.

APGAR, V. - A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr.
Res. Anesth. Analg.**, **32**: 260-7, 1953.

BARR, W. & NAISMITH, W.C.M.K. - Oral prostaglandins in the induction of labour. **Br.
Med. J.**, **2**: 188-91, 1972.

BERGSTRÖM, S. & SJÖVALL, J. - The isolation of prostaglandin F from sheep prostate
glands. **Acta Chem. Scand.**, **14**: 1693-700, 1960.

BESTETI PIRES, H.M.B. - **Fatores associados à prova de trabalho de parto e ao
parto vaginal em gestantes com uma cesárea anterior.** Campinas, 1996.
[Dissertação - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas]

BERLAND, M. - Physiologie du déclenchement spontané du travail. In: **Encycl. Méd.
Chir.** (Elsevier, Paris - France), Obstétrique, 5049-D-22, 1995.

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

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

BOND, G.R. & VAN ZEE, A. - Overdosage of misoprostol in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 171: 561-2, 1994.

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

BUGALHO, A.; BIQUE, C.; ALMEIDA, L.; BERGSTRÖM, S. - Application of vaginal misoprostol before cervical dilatation to facilitate first-trimester pregnancy interruption. **Obstet. Gynecol.**, 83: 729-31, 1994b.

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

BUGALHO, A.; BIQUE, C.; MACHUNGO, F.; BERGSTRÖM, S. - Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 74: 194-8, 1995b.

CALDER, A.A.; EMBREY, M.P.; TAIT, T. - Ripening of the cervix with extra-amniotic prostaglandin E₂ in viscous gel before induction of labour. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **84**: 264-8, 1977.

CARRARA, W. - **Maturação do colo uterino com o emprego intracervical da prostaglandina F_{2α} na indução do trabalho de parto.** São Paulo, 1990. [Tese - Doutorado - Universidade de São Paulo]

CHEZ, R.A. - Cervical Ripening and Labor Induction after Previous Cesarean Delivery. **Clin. Obst.gynecol.** **38(2)**: 278-92, 1995.

COLLINS, P.W.; PAPPO, R.; DAJANI, E.Z. - Chemistry and Synthetic Development of Misoprostol. **Dig. Dis. Sci.**, **30**: 114S-7S, 1985.

CROSS, W.G. & PITKIN, R.M. - Laminaria as an adjunct in induction of labor. **Obstet. Gynecol.**, **51**: 606-8, 1978.

CULLEN, B.M. & HARKNESS, R.D. - The effect of hormones on the physical properties and collagen content of the rat's uterine cervix. **J. Physiol.**, **152**: 419-36, 1960.

CUNNINGHAM, F. G.; MAC DONALD P.C.; GANT, N. F.; LEVENO, K. J., GILSTRAP III, L. C. Pregnancy: Overview and Diagnosis; Ovarian Funnction and Ovulation. In: **Williams Obsterics**. 19.ed. Prentice-Hall International Inc., 1993.

CURTIS, P.; EVENS, S.; RESNICK, J. - Uterine Hyperstimulation: The need for Standard Terminology. **J. Reprod. Med.**, 32: 91-5, 1987.

DECLARACIÓN DE HELSINK. - Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. **Bol. Oficina Sanit. Panam.**, 108: 626-37, 1990.

DEL VALLE, G.O.; ADAIR, C.D.; SANCHEZ-RAMOS, L.; GAUDIER, F.L.; McDYER, D.C.; DELKE, I. - Cervical ripening in women with previous cesarean deliveries. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, 47: 17-21, 1994.

DUJARDIN, B.; BOUTSEN, M.; DE SCHAMPHERLEIRE, I.; KULKER, R.; MANSHANDE, J.P.; BAILEY, J.; WOLLAST, E.; BUEKENS, P. - Oxytocics in developing countries. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, 50: 243-51, 1995.

EKMAN, G.; MALMSTRÖM, A.; ULDBJERG, N.; ULMSTEN, U. - Cervical Collagen: An Important Regulator of Cervical Function in Term Labour. **Obstet. Gynecol.**, 67: 633-6, 1986.

ELLWOOD, D.A.; MITCHELL, M.D.; ANDERSON, A.B.M.; TURNBULL, A.C. - The *in vitro* production of prostanoids by the human cervix during pregnancy: preliminary observations. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **87**: 210-4, 1980.

EL-REFAEY, H.; CALDER, L.; WHEATLEY, D.N.; TEMPLETON, A. - Cervical priming with prostaglandin E₁ analogues, misoprostol and gemeprost. **Lancet**, **343**: 1207-9, 1994.

EMBREY, M.P. - The effect of prostaglandins on the human pregnant uterus. **J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.**, **76**: 783-9, 1969.

FACCHINETTI, F.; NERI, I.; GENAZZANI, A.R. - Factors predicting labour onset in patients treated with prostaglandin E₂ for cervical ripening. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, **60**: 129-32, 1995.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. - **Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica**. 2a. ed., Porto Alegre, Artes Médicas, 1991.

FLETCHER, H.; MITCHELL, S.; FREDERICK, J.; SIMEON, D.; BROWN, D. - Intravaginal Misoprostol versus Dinoprostone as Cervical Ripening and Labor-Inducing Agents. **Obstet. Gynecol.**, **83**: 244-7, 1994.

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

HARKNESS, M.L.R. & HARKNESS, R.D. - Changes in the physical properties of the
uterine cervix of the rat during pregnancy. **J. Physiol.**, **148**: 524-47, 1959.

JAIN, J.K. & MISHELL, D.R. - A comparison of intravaginal misoprostol with
prostaglandin E₂ for termination of second-trimester pregnancy. **N. Engl. J. Med.**,
331: 290-3, 1994.

JOHNSON, N. - Intracervical Tents: Usage and Mode of Action. **Obstet. Gynaecol.**
Surv., **44**: 410-20, 1989.

JUNQUEIRA, L.C.U.; ZUGAIB, M.; MONTES, G.S.; TOLEDO, O.M.S.; KRISTÁN, R.M.;
SHIGIHARA, K.M. - Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of
collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes
during cervical dilatation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **138**: 273-81, 1980.

KARIM, S.M.M. & DEVLIN, J. - Prostaglandin content of amniotic fluid during
pregnancy and labour. **J. Obstet. Gynaecol Brit. Cwlth.** **74**: 230-4, 1967.

KARIM, S.M.M.; TRUSSELL, R.R.; HILLIER, K. - Induction of labour with prostaglandin

$F_{2\alpha}$. **J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cweth.**, **76**: 769-82, 1969.

KARIM, S.M.M. & FILSHIE, G.M. - Therapeutic abortion using prostaglandin $F_{2\alpha}$.

Lancet, **1**: 157-9, 1970.

KAZZI, G.M.; BOTTOMS, S.F.; ROSEN, M.G. - Efficacy and safety of *laminaria digitata*

for preinduction ripening of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **60**: 440-3, 1982.

KRAMMER, J. & O'BRIEN, W.F. - Mechanical methods of cervical ripening. **Clin.**

Obstet. Gynecol., **38**: 281-6, 1995.

LACKRITZ, R.; GIBSON, M.; FRIGOLETTO JR., F.D. - Preinduction use of laminaria for

the unripe cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **134**: 349-50, 1979.

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.

LIPPERT, T.H. & MODLY, T. - Induction of abortion by extra-amniotic administration of prostaglandin gel. **Obstet. Gynecol. Br. Cwlth.**, **80**: 1025-7, 1973.

MARIANI NETO, C.; LEÃO, E.J.; BARRETO, E.M.C.P.; 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.

MARIANI NETO, C. - Óbito Fetal. - In: NEME, B. **OBSTETRÍCIA BÁSICA**. 1. ed., Editora Savier, 1994. p. 382-6.

MARGULIES, M.; CAMPOS PÉREZ, G.; VOTO, L.S. - Misoprostol to induce labour. **The Lancet**, **339**: 64, 1992.

MONCADA, S.; FLOWER, R.J.; VANE, J.R. - Prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A₂ e leucotrienos. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. - **As bases farmacológicas da terapêutica**. 7. ed., Editora Guanabara, 1987. p. 432-41.

MONTAN, S.; EKMAN, G.; SJÖBERG, N.O.; ULMSTEN, U.L.F. - Cervical priming and/or induction by intracervical application of PGE₂-gel in term patients with preeclampsia and unfavorable cervical states. **Gynecol. Obstet. Invest.**, **20**: 293-4, 1985.

MORRIS, N.D.; McCALLUM, G.I.; HAMMOND, L. - Preoperative Cervical Dilatation: A Trial of Laminaria Tents and Prostaglandin $F_{2\alpha}$ Gel. **Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.**, **26**: 36-9, 1986.

NORMAN, J.E.; THONG, K.J.; BAIRD, D.T. - Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. **Lancet**, **338**: 1233-6, 1991.

NORMAN, M. & EKMAN, G. - Preinductive cervical ripening with prostaglandin E_2 in women with one previous cesarean section. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **71**: 351-5, 1992.

O'BRIEN, W.F. - Cervical Ripening and Labor Induction: Progress and Challenges. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **38**: 221-3, 1995.

PARPINELLI, M.A.; CECATTI, J.G.; FAÚNDES, A. - Laminária como dilatador cervical. Uso clínico e mecanismo de ação. **Femina**, **22**: 187-93, 1994.

PARPINELLI, M.A.; CECATTI, J.G.; RIBEIRO, S.T.; BESTETI PIRES, H.M.; FAÚNDES, A. - Uso da laminária no preparo do colo uterino para indução do parto em gestações com óbito fetal. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, **18(9)**: ,1996.

POCOCK , S.J. - A size of a clinical trial. In: **Clinical trials - a practical approach**.
London, Ed. Wiley, 1993. p. 123.

RATH, W.; THEOBALD, P.; KÜHNLE, H.; KUHN, W.; HILGERS, H.; WEBER, L. -
Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with
prostaglandin F_{2α} gel. **Arch. Gynecol.**, **231**: 107-10, 1982.

ROYAL SOCIETY OF MEDICINE SERVICES LIMITED. - The role of prostaglandins in
labour. London, 1985.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A.M.; DEL VALLE, G.O.; DELKE, I.; SCHROEDER,
P.A.; BRIONES, D.K. - Labor Induction with the Prostaglandin E₁ Methyl Analogue
Misoprostol Versus Oxytocin: A Randomized Trial. **Obstet. Gynecol.**, **81**: 332-6,
1993.

SCHNEIDER, D.; BUKOVSKY, I.; CASPI, E. - Safety of midtrimester pregnancy
termination by laminaria and evacuation in patients with previous cesarean
section. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **171**: 554-7, 1994.

THIERY, M.; BAINES, J.C.; KEIRSE, M.J.N.C. - The development of methods for
inducing labour. In: CHALMERS, I.; ENKIN, M.; KEIRSE, M.J.N.C. - **Effective care
in pregnancy and childbirth**. Oxford, Oxford University Press, 1991.

VON EULER, U.S. - Zur kenntnis der pharmakologischen accessirischen geschlechtsdrusen. **Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.**, **175**: 78-84, 1934.

WING, D.A.; JONES, M.M.; RAHALL, A.; GOODWIN, T.M.; PAUL, R.H. - A comparison of misoprostol and prostaglandin E₂ gel for preinductin cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **172**: 1804-10, 1995a.

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

WINGERUP, L.; ANDERSON, K.H.; ULMSTEN, U. - Ripening of the cervix and induction of labor in patients at term by sigle intracervical application of PGE₂ in viscous gel. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **84**: 11-4, 1979.

8. ANEXOS



8. ANEXOS

ANEXO 1 FICHA PARA OS CASOS DE ÓBITO INTRAUTERINO

Preparo cervical: Misoprostol x Laminária

número do caso _____ HM _____

idade: _____ FO _____

amenorréia _____ G _____ P _____ C _____ A _____ FV _____

DUM ____ / ____ / ____ DPP ____ / ____ / ____ Data ____ / ____ / ____

* Morbidade atual _____
01-sem 04-diabete 07-hipertensão
02-tbc 05-cardiopatia 08-colagenose
03-sífilis 06-ITU 99-ign
10- outras(especificar) _____

* Complicação Obstétrica atual _____
01-sem 04-gestação prolongada 99-ign
02-toxemia 05-mal formação fetal
03-hemorragia 06-trabalho de parto prematuro
07- outras(especificar) _____

* Altura Uterina _____ HB / Ht (antes do parto) _____

* Início do trabalho de parto: data ____ / ____ / ____ hora _____
rotura da bolsa: data ____ / ____ / ____ hora _____
parto com membrana íntegra _____

*Índice de Bishop

IBi _____	Parâmetros	0	1	2	3
IBf _____	dilatação	0	1-2	3-4	5-6
	esvaecimento	0-30	40-50	60-70	>70
Δ IB _____	altura da apresentação	-3	-2	-1,0	+1,+2
	consistência do colo	firme	médio	mole	---
	posição do colo	post.	med.	ant.	---

* Preparo do colo _____ 01-misoprostol 02-laminária

* Data da colocação do misoprostol ou laminária ____ / ____ / ____
hora ____ : ____

* Necessidade de ocitocina _____ 01-sim 02-não

* Efeitos colaterais _____ 01-sem 04-sangramento
02-febre 05-outras _____
03-desconforto 99-ign

* Sessões de indução ocitócica

dia	hora início	hora término	soro qtdade	ocitocina (UI)	vol infund	total ocitoc	N. horas

Total de horas e de ocitocina utilizados _____

* Parto ou aborto: data ____ / ____ / ____ hora _____
Intercorrências _____

* Puerpério _____ 01-normal 04-sangramento
02-febre 05-outras _____
03-sub inv uterina 99-ign
Hb / Ht (pós parto) _____

* Dias de internação _____

ANEXO 2 - CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

ESTUDO: Ensaio clínico sobre o uso do misoprostol versus laminária no preparo cervical em gestações com óbito fetal.

Eu, _____, abaixo assinado, aceito participar como voluntária, no estudo desenvolvido por este hospital.

a. Fui informada que terei que tomar um soro para ajudar o parto porque tenho uma gravidez com feto morto

b. Fui informada que existem várias maneiras de ajudar o parto quando o feto está morto, incluindo os produtos utilizados no estudo

c. Sei que os produtos estudados são a Laminária e o Misoprostol

d. Sei que serão estudados dois grupos de mulheres, um com misoprostol e um com laminária, que ficarão com um tampão na vagina 24 horas antes de começar a tomar o soro. Além do tampão, um dos produtos do estudo será colocado no colo do útero

e. Sei que a escolha para qual produto vou utilizar dependerá de um sorteio, e que posso cair em qualquer um dos grupos

f. Sei que posso desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem prejudicar a atenção médica que receberei.

Nome da paciente _____

Assinatura da paciente _____

Nome do médico _____

Assinatura do médico _____

Data ____ / ____ / ____

telefone para contacto em caso de dúvida: 239-7910.