

FABIANA DA GRAÇA KRUPA SUZANO

**MISOPROSTOL *VERSUS* CONDUTA
EXPECTANTE EM GESTANTES DE TERMO
COM ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI

**UNICAMP
2003**

FABIANA DA GRAÇA KRUPA SUZANO

**MISOPROSTOL *VERSUS* CONDUTA
EXPECTANTE EM GESTANTES DE TERMO
COM ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. JOSÉ GUILHERME CECATTI

**UNICAMP
2003**

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

Su98m Suzano, Fabiana da Graça Krupa
 Misoprostol *versus* conduta expectante em
 gestantes de termo com rotura prematura de
 membranas. / Fabiana da Graça Krupa Suzano.
 Campinas, SP : [s.n.], 2003.

 Orientador : José Guilherme Cecatti
 Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual
 de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Prostaglandinas. 2. Trabalho de parto
 induzido. 3. Ocitocina. 4. Saúde materno
 infantil. 5. Perinatologia. I. José Guilherme
 Cecatti. II. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: FABIANA DA GRAÇA KRUPA SUZANO

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: 26/09/2003

Dedico este trabalho...

*Ao Professor José Guilherme Cecatti,
por sua sabedoria.*

*Aos meus queridos pais, Antonia e Leonir,
pelo amor incondicional e pela vida.*

*Aos queridos Vergínia, Nicola, Nair,
Leonardo (in memoriam), Sônia e Miguel.*

*Ao Piper,
por tanta amizade.*

*Ao meu esposo, Carlos,
meu amor, com todo o amor.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti por seu exemplo, paciência, sabedoria e incontável auxílio em todos os momentos, tendo sido meu mestre e tutor desde o primeiro dia da residência médica.

À Professora Dra. Helaine Milanez, por seu projeto inicial.

Ao Prof. Dr. Luís Bahamondes, por sua humanidade e compreensão da natureza humana.

À Dra. Fernanda Surita, pela incontável ajuda em todos os momentos.

Aos queridos professores, Dr. Néelson Lourenço Maia Filho e Lenir Mathias, pelo incentivo e exemplo.

A todos os Docentes e Médicos contratados da área da Obstetrícia que colaboraram com a pesquisa, sem os quais ela teria sido inviável.

Aos Médicos residentes da Tocoginecologia, que induziram trabalho de parto em gestantes nas horas insones de suas madrugadas no CAISM.

Aos meus professores do curso de Pós-Graduação.

Aos Internos da área, que ajudaram muito, todos os dias da pesquisa.

Ao Klésio Palhares, pela sua paciência, bom humor e ajuda técnica essencial.

À Margarete, por tanta dedicação aos alunos do mestrado.

Às Enfermeiras, Antonia e Renata, do Pronto Atendimento.

A todas as gestantes que aceitaram participar desta pesquisa.

A Deus, por todos os minutos de vida.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Lista de Figuras e Tabelas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	15
2. Objetivos	29
2.1. Objetivo geral	29
2.2. Objetivos específicos	29
3. Sujeitos e Métodos	31
3.1. Desenho do estudo	31
3.2. Tamanho da Amostra	31
3.3. Seleção dos sujeitos	32
3.3.1. Critérios de inclusão	33
3.3.2. Critérios de exclusão	33
3.4. Variáveis e conceitos	35
3.4.1. Variável independente	35
3.4.2. Variáveis dependentes	35
3.4.3. Variáveis de controle	38
3.5. Instrumentos para coleta de dados	38
3.6. Coleta e processamento de dados	39
3.7. Acompanhamento dos sujeitos	40
3.8. Critérios de descontinuação	43
3.9. Análise dos dados	43
3.10. Aspectos éticos	44
4. Resultados	47
5. Discussão	58
6. Conclusões	68
7. Referências Bibliográficas	70
8. Bibliografia de Normatizações	83
9. Anexos	84
9.1. Anexo 1 - Check-list para admissão de casos ao Estudo de Condutas na RPM-T	84
9.2. Anexo 2 - Ficha de Coleta de dados	85
9.3. Anexo 3 - Consentimento pós-informado	88
9.4. Anexo 4 - Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa	89
9.5. Anexo 5 - Tabela da curva de sobrevivência, tempo em horas e ocorrência do parto 90	

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AIG	Adequado para a idade gestacional
bpm	Batimentos por minuto
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CTG	Cardiotocografia
d	Dia(s)
DCP	Desproporção céfalo-pélvica
DP	Desvio padrão
DTG	Departamento de Tocoginecologia
FCF	Frequência cardíaca fetal
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GIG	Grande para a idade gestacional
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
mg	Miligrama(s)
μ	Micrograma(s)
p	Nível de significância estatística
PCR	Proteína C reativa
Pg	Prostaglandina

PIG	Pequeno para a idade gestacional
RN	Recém-nascido
RPM	Rotura prematura de membranas
RPM-T	Rotura prematura de membranas de termo
RR	Razão de risco
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
sem	Semana(s)
SDR	Síndrome de Desconforto Respiratório
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
χ^2	Qui-quadrado

Lista de Figuras e Tabelas

	Pág.
Figura 1 Fluxograma de gestantes elegíveis para a participação do estudo admitidas no Pronto Atendimento do CAISM entre janeiro de 2001 e maio de 2003.	47
Figura 2 Análise da percentagem acumulada de partos ocorridos em relação ao tempo de RPM em horas.	53
Figura 3 Distribuição percentual da razão de risco estimado (IC95%) para as principais variáveis dependentes relativas à efetividade do uso de misoprostol <i>versus</i> conduta expectante em gestantes com RPM de termo.	57
Figura 4 Distribuição percentual da razão de risco estimado (IC95%) para as variáveis dependentes secundárias relativas à segurança do uso de misoprostol <i>versus</i> conduta expectante em gestantes com RPM de termo.	57
Tabela 1 Distribuição percentual das principais variáveis de controle segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	48
Tabela 2 Distribuição percentual das principais provas diagnósticas para RPM segundo o tipo de conduta em gestantes de termo	49
Tabela 3 Média de tempo em horas entre a RPM e algumas situações, segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM –T	50
Tabela 4 Distribuição percentual das principais variáveis relativas à vitalidade fetal durante o trabalho de parto, segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	50
Tabela 5 Distribuição percentual das principais variáveis relativas ao trabalho de parto e parto segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	51

Tabela 6	Distribuição percentual acumulada de casos segundo o período de latência e o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	52
Tabela 7	Distribuição percentual acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo desde a rotura de membranas segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	52
Tabela 8	Distribuição percentual das principais variáveis relativas aos recém-nascidos segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	54
Tabela 9	Distribuição percentual das principais variáveis relativas à morbidade e mortalidade dos recém-nascidos segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	55
Tabela 10	Distribuição percentual das principais variáveis relativas à morbidade materna puerperal, segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo	55
Tabela 11	Razão de risco estimado e IC95% para as principais variáveis dependentes relativas à efetividade do uso de misoprostol <i>versus</i> conduta expectante em gestantes com RPM de termo	56
Tabela 12	Distribuição percentual da razão de risco estimado e IC95% para as variáveis dependentes secundárias relativas à segurança do uso de misoprostol <i>versus</i> conduta expectante em gestantes com RPM de termo	56

Resumo

A rotura prematura de membranas de termo é uma condição freqüente e a sua melhor condução é ainda controversa. A indução imediata do trabalho de parto com ocitocina após a rotura, conduta mais comum no Brasil, pode aumentar as taxas de cesárea. O uso de prostaglandinas está relacionado com melhores resultados, em comparação à conduta expectante, porém não existem estudos bem controlados utilizando especificamente o misoprostol *versus* a conduta expectante. O objetivo do presente estudo foi avaliar, através de um ensaio clínico prospectivo e aleatorizado, os resultados maternos e perinatais relacionados à indução imediata do trabalho de parto com misoprostol vaginal ou à conduta expectante por período de 24 horas, seguida de indução com ocitocina, em gestantes com rotura prematura de membranas de termo, atendidas no Serviço de Obstetria do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas. Estudaram-se 75 gestantes em cada grupo e os dados foram coletados através de ficha pré-codificada e analisados através dos testes qui-quadrado, exato de Fisher, teste t de Student e análise de sobrevivência para avaliar a significação estatística das diferenças encontradas entre os grupos. O grupo de

indução imediata com misoprostol apresentou períodos significativamente menores de latência e da rotura ao parto, com uma incidência de parto por cesárea de 20%, enquanto o grupo expectante foi de 30,7%. Os grupos não diferiram quanto à vitalidade fetal, complicações no trabalho de parto e parto, complicações maternas puerperais e neonatais. No grupo de conduta expectante por 24 horas, 72,5% das gestantes desencadearam espontaneamente as contrações do trabalho de parto neste período expectante. A indução imediata com misoprostol nos casos de gestação de termo com rotura prematura de membranas tem desempenho semelhante à conduta expectante por 24 horas, seguida da indução com ocitocina com relação aos resultados maternos e perinatais e é responsável por um encurtamento do período de latência e tempo total desde a rotura até o parto.

Summary

Premature rupture of membranes at term (PROMT) is a frequently condition, but until now, there is no consensus about its best management. The immediate labor induction with oxytocin is one of the commonest procedures in Brazil, although it can be responsible for an increase in cesarean section rates. On the other hand, the induction of labor with prostaglandin seems to be related with better outcomes than expectant management. However actually there are no well controlled studies comparing expectant management *versus* misoprostol for labor induction. The purpose of this study was to asses, in a randomized controlled trial, the perinatal and maternal outcomes comparing immediate induction of labor with vaginal misoprostol versus expectant management until 24 hours followed by oxytocin induction in pregnant women with premature rupture of membranes at term who were cared at the Obstetric Unit of CAISM-UNICAMP. Data on seventy five PROMT cases allocated in each group were collected in a pre-coded form and the statistical analysis was performed applying the student t-test, the χ^2 test, Fisher's exact test and survival analysis. Both groups had similar general characteristics, but the group that received immediate induction

with misoprostol had significantly shorter latency and time from PROM to delivery compared with the expectant management group. The cesarean section rates were 20% and 30,7% respectively for misoprostol and expectant group. There were no differences between the groups regarding fetal well being, complications during labor and delivery and neonatal or post-partum maternal morbidity. Until 24 hours, 72,5% of women allocated to the expectant management group started spontaneous labor. The immediate labor induction with misoprostol in cases with premature rupture of membranes at term has a similar performance to the expectant management for 24h followed by labor induction with oxytocin regarding maternal and perinatal outcomes and is responsible for shortening latent period and the total time between PROM and delivery.

1. Introdução

A rotura prematura de membranas (RPM) ou amniorrexe prematura, definida como a rotura das membranas ovulares antes de estabelecido o trabalho de parto, é uma freqüente complicação na prática clínica obstétrica, ocorrendo em cerca de 5% a 10% de todas as gestações. Estima-se que 60% delas ocorram no termo e, apesar do grande número de estudos sobre esse assunto, a melhor maneira de conduzir esses casos continua ainda sendo motivo de muitas controvérsias (DUFF, 1998; TAN e HANNAH, 2000a).

O fator determinante da RPM não está definitivamente estabelecido e aceita-se que muitos fatores colaborem para a sua ocorrência. A fragilidade das membranas causada por deficiências vitamínicas, fatores constitucionais, índice de massa corpórea menor que 20, hábitos determinados pelo nível socioeconômico, tabagismo e outros, têm sido apontados como fatores predisponentes, assim como a elevação da pressão intra-amniótica causada pela contratilidade uterina ou o aumento do volume de líquido amniótico. Associam-se ainda com a RPM outras condições obstétricas tais como a apresentação fetal anômala, gemelaridade

e inserção velamentosa do cordão, antecedente de RPM em gestação anterior, além da presença de infecção vaginal, cervical ou intra-uterina (SILVA et al., 1980; NEME, 1981; ALGER e PUPKIN, 1986; GOSSELINK et al., 1992; KOVAVISARACH e SERMSAK, 2000; LADFORS et al., 2000).

Sugere-se ainda que a infecção intra-uterina subclínica ou infecções do trato genital possam preceder a amniorrexe prematura ao desencadear atividade uterina ou alterar o equilíbrio entre a síntese e degradação de colágeno nas membranas (MILLER e PASTOREK, 1986; CALLERI et al., 1997; CANOVA et al., 2002).

O fator infeccioso, portanto, além de ser apontado como uma das causas da RPM, coloca em foco o questionamento sobre os riscos maternos e fetais que se podem apresentar como sepse neonatal, endometrite puerperal, corioamnionite ou septicemia materna. Sabe-se, porém, que a etiologia infecciosa da RPM relaciona-se principalmente com este evento no pré-termo (GARITE, 1985). A incidência da infecção amniótica, como consequência ou causa da RPM, está associada diretamente com o período de latência, o qual se relaciona de maneira inversa com a idade gestacional, e é esta a razão pela qual a corioamnionite é pouco freqüente na RPM de termo (RPM-T) (FAÚNDES et al., 1996).

Historicamente, nos anos cinquenta e sessenta do século XX, estudos não aleatorizados e incluindo RPM-T e pré-termo identificaram um aumento na mortalidade e morbidade de mulheres e recém-nascidos quando as membranas estavam rotas por mais de 24 horas. Assim, defendeu-se a imediata indução do

trabalho de parto para minimizar o risco infeccioso (LANIER et al., 1965; WEBB, 1967; MOZURKEWICH, 1999).

Na década de setenta, ainda se sustentava o conceito de que a melhor conduta ao diagnóstico da RPM-T era a indução precoce do trabalho de parto para diminuir as complicações infecciosas, mas essa prática mostrava um aumento no número de cesáreas que, por sua vez, elevavam o risco infeccioso para as mulheres e recém-nascidos, principalmente quando realizada após 12 horas do evento da rotura de membranas (HAUTH et al., 1976).

A primeira evidência de que uma conduta expectante, aguardando o início espontâneo do trabalho de parto em mulheres com RPM no pré-termo e termo, poderia não ser deletéria para os resultados perinatais, surgiu em 1979, quando um estudo prospectivo em 188 mulheres demonstrou não haver aumento da morbidade infecciosa neonatal ou materna com esta conduta, além de não identificar nenhum registro de sepse neonatal no grupo estudado (KAPPY et al., 1979).

Quatro anos após, outros autores sugeriram que era a realização do toque vaginal no exame clínico das gestantes com RPM que apresentava importante correlação com o risco infeccioso, e não apenas o tempo de rotura das membranas, como se advogava anteriormente (SCHUTTE et al., 1983).

Muitos estudos foram desenvolvidos na década de oitenta enfocando a RPM-T para determinar evidências do melhor procedimento clínico, mas a prática das diversas condutas, seja expectante, indução com ocitocina e/ou indução com prostaglandinas, demonstrou resultados conflitantes.

A indução precoce com ocitocina causou um aumento nos índices de parto por cesárea, aumento da duração do trabalho de parto e infecção amniótica, enquanto a conduta expectante não resultou em nenhum efeito adverso comparativamente, incluindo-se diferenças não significativas mesmo em relação ao tempo de internação hospitalar (DUFF et al., 1984; MORALES e LAZAR, 1986).

Os resultados pouco animadores da indução ocitócica precoce na RPM são decorrentes do estado do colo uterino, já que o sucesso na indução do parto com ocitocina endovenosa depende da condição cervical. A avaliação cervical pode ser realizada clinicamente pelo índice de Bishop (1964), pontuando-se parâmetros de avaliação clínica do colo uterino e da altura da apresentação que, de acordo com o seu resultado, pode se apresentar mais ou menos favorável para o sucesso da indução do trabalho de parto (KADANALI et al., 1996; RYDSTRÖM et al., 1996; AQUINO et al., 2002).

A conduta expectante tornou-se então, para alguns autores, a maneira de minimizar os efeitos inconvenientes de uma indução mal sucedida frente a uma gestante com colo uterino desfavorável, sem aumentar significativamente os riscos maternos e perinatais (CONWAY et al., 1984; MATHIAS et al., 1984), embora esses achados sejam discordantes dos de WAGNER et al. (1989), cujo estudo demonstrou não haver benefícios em protelar a indução, já que encontrou um aumento do risco de infecção neonatal, sem decréscimo da taxa de parto cesárea, além de aumentar os custos hospitalares em consequência ao maior tempo de internação (WAGNER et al., 1989).

O conhecimento científico que foi trazido pelas publicações sobre a indução de parto em gestantes com colo uterino desfavorável fez com que alguns autores aplicassem este conhecimento no estudo da RPM e, assim, desenhassem estudos aleatorizados comparando os resultados da indução precoce do trabalho de parto na RPM utilizando a prostaglandina E2, por via vaginal ou oral, ou a ocitocina endovenosa.

A prostaglandina E2 aplicada por via vaginal mostrou-se superior à ocitocina para a indução do trabalho de parto em gestantes com colo uterino desfavorável e nas situações de RPM, tanto sobre os resultados maternos quanto perinatais. Sem aumentar as taxas de infecção puerperal, trazendo melhores índices de Apgar, diminuindo a frequência de parto vaginal operatório e parto cesárea, além de diminuir o tempo de permanência hospitalar comparativamente com a conduta expectante, foi indicada como bom método de indução (EKMAN-ORDEBERG et al., 1985; VAN DER WALT e VENTER, 1989). O seu uso por via oral também demonstrou ser seguro e efetivo, além de ter uma melhor aceitabilidade materna (MASSIL et al., 1988; el-QARMALAWI et al., 1990).

Assim, a condução da gravidez de termo com RPM já sofreu várias modificações ao longo do tempo, geralmente associadas a mudanças na incidência de suas complicações. A melhoria das técnicas de assistência neonatal e o desenvolvimento de antibióticos com maior espectro de ação levaram a uma redução significativa de óbitos, tanto maternos quanto fetais (YODER et al., 1983), e também da morbidade associada. Embora notáveis, os grandes avanços do conhecimento científico e conseqüente melhoria em toda a atenção materna e

perinatal ocorrida nos anos noventa, encontram-se ainda muitas dúvidas quanto à melhor opção frente à RPM, seja a conduta expectante, indução com ocitocina ou indução com diferentes tipos e apresentações de prostaglandinas.

Com relação à indução precoce com ocitocina ou conduta expectante na RPM-T, evidências demonstram genericamente que, em mulheres multíparas, a indução precoce ou não do trabalho de parto é indiferente para os resultados maternos e perinatais, mas que para as nulíparas, a indução mais tardia demonstra-se mais bem sucedida. Isso provavelmente porque o preparo do colo uterino ocorra de maneira espontânea, sem os efeitos adversos de uma indução precoce (TAMSEN et al., 1990; GRANT et al., 1992). Sabe-se ainda que gestantes com colo uterino favorável e com conduta expectante até 24 horas comparativamente com conduta expectante até 12 horas, necessitam de menos indução do trabalho de parto, sem aumentar o risco de infecção neonatal, sustentando mais uma vez a importância do estado do colo uterino para o sucesso da parturição (HJERTBERG et al., 1996).

Avaliando-se a taxa de parto por cesárea nesta situação, ela é maior na conduta ativa imediata com ocitocina no colo uterino desfavorável, além de relacionar-se também com maior desconforto materno e maior necessidade de procedimentos anestésicos, como a analgesia epidural, quando comparada à expectante por 48 horas. Observou-se ainda que a indução ocitócica endovenosa precoce eleva os índices de sofrimento fetal agudo, aumentando também a necessidade de parto vaginal operatório (MARSHALL, 1993; ALCALAY et al., 1996; OTTERVANGER et al., 1996). Um estudo multicêntrico aleatorizado desenvolvido

no Estado de São Paulo, que comparou a indução precoce com ocitocina ou conduta expectante por até 24 horas, encontrou elevadas taxas de parto por cesárea em ambos os grupos e maior período de latência no grupo expectante, ocasionando uma maior permanência hospitalar (TEDESCO et al., 1998; 2002a).

Para contradizer esses resultados, outros estudos demonstraram não haver benefício na conduta expectante de termo, apresentando até mesmo resultados desfavoráveis ao praticar essa conduta, principalmente no que se refere aos índices de infecção. Assim, a conduta expectante por mais de três dias, por até 72 horas e por até 24 horas, para alguns autores, não mostrou benefícios em relação às taxas de parto por cesárea ou ao sucesso da indução, mas aumentou a morbidade por infecções neonatal e materna, as admissões ao berçário e os diagnósticos histopatológicos de amnionite e funiculite (RYDHSTROM e INGERMASSON, 1991; ZLATNIK, 1992; SPERLING et al., 1993; NATALE et al., 1994; AKYOL et al., 1999; HALLAK e BOTTOMS, 1999). Cabe notar que alguns desses autores incluíram o toque vaginal na admissão da gestante para a avaliação cervical, antes mesmo da aleatorização para a conduta, o que pode também ter sido um elemento facilitador para a infecção (SCHUTTE et al., 1983) e este constitui ainda um ponto controverso em termos práticos de conduta.

Portanto, em situações desta condição patológica na gestação de termo, basicamente duas opções eram possíveis: a indução tradicional com ocitocina logo após a ocorrência da rotura das membranas, muitas vezes frente a uma gestante com colo uterino desfavorável e, conseqüentemente, um alto índice de cesáreas, ou a conduta expectante por determinado período e o possível

aumento da taxa de infecção materna, além do possível e temido aumento das taxas de infecções fetal e neonatal. Isso levou à necessidade de se investigar, de maneira mais apropriada, outras condutas na RPM-T, as quais possivelmente poderiam, de maneira decisiva, reduzir a incidência de cesáreas nessa situação, sem aumentar os riscos infecciosos materno, fetal e neonatal.

O sucesso na indução de parto na RPM-T para diminuir as taxas de cesárea, como já comentado, está seguramente associado à condição do colo uterino e, dentre os componentes que integram o índice de Bishop (1964), a dilatação cervical é apontada como o melhor parâmetro preditivo para o sucesso da indução de parto (LANGE et al., 1982; WATSON et al., 1996). O aumento na incidência de infecções maternas parece estar diretamente relacionado à realização de cesáreas em gestantes que passaram por longos períodos de trabalho de parto e múltiplos exames vaginais (KAPPY et al., 1982; EGAN e O'HERLIHY, 1988; MOLDIN, 1992). Por outro lado, a infecção neonatal relaciona-se com a corioamnionite que, em sua forma subclínica, é predisposta pelo longo trabalho de parto, com inúmeros toques vaginais, os quais também podem favorecer a ascensão de bactérias diretamente para a cavidade uterina. Sugere-se, portanto, que na assistência às gestantes de termo com RPM, sejam minimizados a frequência e o intervalo dos toques vaginais. A colonização anogenital materna pelo *Streptococo* do grupo B apresenta efeito independente para a infecção neonatal. Desta forma, cabe, frente à identificação deste agente, a antibioticoterapia adequada, além de uma conduta obstétrica mais ativa (ACOG, 1998; SEAWARD et al., 1998).

Um fato ainda não bem esclarecido é se apenas o intervalo entre a rotura de membranas e o parto apresentam uma correlação direta com a incidência de infecções. Aceitou-se, no passado, que quanto maior esse intervalo, maior seria a incidência de complicações infecciosas. Entretanto, existem algumas variáveis importantes que podem modular essa associação, como idade gestacional, duração do trabalho de parto e ainda o intervalo entre o primeiro toque vaginal e a expulsão fetal. A corioamnionite é nitidamente mais freqüente na gestação pré-termo que, por sua vez, apresenta um maior período de latência (GUNN et al., 1970; JOHNSON et al., 1981).

Sabe-se que o intervalo entre a ocorrência da rotura de membranas e o parto pode estar associado a longos e freqüentemente ineficazes trabalhos de parto, mais provavelmente na situação de uma gestante com colo uterino desfavorável. Também são freqüentes os toques vaginais, sendo todos esses fatores influenciadores diretos das taxas de infecções. Assim, pergunta-se qual seria de fato o principal fator complicador associado à infecção na RPM. Questiona-se se seria apenas o intervalo decorrido entre a rotura e o parto, ou a opção pela indução imediata, frente a uma gestante com colo uterino ainda não trabalhado e conseqüentemente um trabalho de parto moroso, geralmente conduzido com um número excessivo de exames vaginais.

Estudos recentes que procuram a melhor resposta para os questionamentos apresentados têm sustentado resultados bastante favoráveis para o uso das prostaglandinas, nas suas formulações da prostaglandina E2 em gel ou tabletes, como indutoras do trabalho de parto na RPM. Embora nesses estudos não

exista uma concordância definitiva a respeito dos efeitos sobre a ocorrência de corioamnionite, são concordantes em muitos resultados positivos, como no encurtamento no tempo de trabalho de parto, nas menores taxas de cesárea e parto vaginal operatório e, senão, na diminuição das taxas de infecção neonatal, pelo menos em sua estabilização (MAHMOOD et al., 1992; MEIKLE et al., 1992; RAY e GARITE, 1992; CHUA et al., 1995; MOZURKEWICH e WOLF, 1997; HANNAH et al., 1996; CARBONNE et al., 1996; DOMINGUES SALGADO et al., 1999; TAN e HANNAH, 2000a; 2000b).

Em termos de custos financeiros, a prostaglandina E2 apresenta-se mais onerosa que outros métodos de indução e, para a realidade de um país como o Brasil, seu uso seria muito restrito, além das dificuldades de estocagem do produto, porque a PGE2 é formulada em gel, sendo a substância termolábil e inativada pelo calor. O seu custo é de, em média, 51.70 dólares canadenses por dose utilizada, sendo que cada mulher pode necessitar de duas ou três doses (GAFNI et al., 1997).

Uma alternativa bastante oportuna a esta realidade é a possibilidade de utilização de outra classe de prostaglandinas, a E1, e, mais especificamente, de seu análogo sintético, o misoprostol, veiculado na forma de comprimidos termicamente estáveis, de fácil conservação e estocagem e, principalmente, de baixo custo (37 centavos de real a dose de 200µg). Já existem, há algum tempo na literatura científica, vários estudos utilizando essa droga como agente indutor de trabalho de parto em gestações com feto morto ou inviável (MARIANI-NETO et al., 1987;

BUGALHO et al., 1994; JAIN e MITCHELL, 1994; FATTAH, 1997; HO et al., 1997; NUUTILA et al., 1997; PLATZ-CHRISTENSEN et al., 1997; SURITA et al., 2002).

Entretanto, para fetos vivos, a experiência é mais recente porque existia o receio de possíveis efeitos colaterais da droga sobre a cinética do trabalho de parto e a possível ocorrência de hiperestimulação uterina. De qualquer maneira, já existem atualmente muitos estudos utilizando doses menores de misoprostol, que provaram ser a droga eficaz na indução do trabalho de parto, segura quanto à ocorrência de alteração da dinâmica da atividade uterina e do bem-estar fetal, além de apresentar um custo significativamente menor, seja pelo preço real da droga quando comparado ao de outras, seja pela efetiva redução na taxa de cesáreas e, conseqüentemente, nos custos de internação e tratamento de complicações infecciosas (MARGULIES e VOTO, 1992; FLETCHER et al., 1994; BUGALHO et al., 1995; WING et al., 1995a;1995b; ACOG, 2000; AQUINO et al., 2002).

Já existem também dados na literatura médica avaliando comparativamente o misoprostol em relação à prostaglandina E2 para o preparo de colo uterino e indução de trabalho de parto em gestações de termo não complicadas por rotura de membranas, concluindo ser o misoprostol no mínimo tão bom quanto a PGE2 nessas situações (FLETCHER et al., 1994; WING et al., 1995a). Outros estudos também já confirmaram a efetividade da droga, administrada intravaginal ou por via oral, inclusive em gestantes com rotura prematura de membranas (SANCHEZ-RAMOS et al., 1997; WING e PAUL, 1998; BUTT et al., 1999; NGAI et al., 2000; HOFFMANN et al., 2001; OZDEN et al., 2002).

Um problema ainda a ser resolvido corresponde à dose ótima de misoprostol a ser utilizada, ou seja, aquela possível de desencadear trabalho de parto efetivo com os menores riscos de hiperestimulação uterina e conseqüências fetais, como aparecimento de mecônio e sofrimento fetal. WING et al., (1995a, 1995b) realizaram dois estudos subseqüentes, entre muitos abordando este tema, avaliando dois esquemas posológicos de misoprostol para a indução de trabalho de parto em gestações de termo, comparativamente com administração por via vaginal de prostaglandina E2 na dose de 0,5mg a cada seis horas. Um dos esquemas utilizava a dosagem de 50µg a cada três horas, observando uma maior ocorrência de hiperestimulação uterina e presença de mecônio, comparativamente ao uso de prostaglandina E2. Já no estudo realizado posteriormente, no qual se reduziu a dose de misoprostol para 25µg a cada três horas, a eficácia deste agente foi maior comparativamente à prostaglandina E2 e não houve diferenças significativas em relação ao aparecimento de taquissistolia e presença de mecônio (WING et al., 1995a; 1995b).

Um estudo comparando misoprostol com placebo em gestantes com RPM de termo demonstrou que sua utilização, além de ser eficaz, não apresentou efeitos adversos significativos, além de se apresentar como uma alternativa econômica para a condução desses casos (HOFFMANN et al., 2001). Ao comparar-se com a ocitocina endovenosa, foi mais efetivo na indução do trabalho de parto, seguro para os fetos e sem causar efeitos adversos sobre a contratilidade uterina, tais como hipertonia e taquissistolia, além de diminuir o

tempo de indução e do trabalho de parto em nulíparas (SANCHES-RAMOS et al., 1997; WING e PAUL, 1998; BUTT et al., 1999; NGAI et al., 2000).

Quanto ao uso do misoprostol comparativamente à conduta expectante, existem algumas evidências demonstrando ser efetivo, econômico e seguro para gestantes com RPM-T e colo uterino desfavorável, também diminuindo os intervalos entre admissão hospitalar e parto, diminuindo o tempo de RPM ao parto, mas sem apresentar significativos efeitos adversos maternos e fetais (OZDEN et al., 2002).

A despeito da alta incidência de RPM-T, ainda não existem estudos bem controlados e aleatorizados, tanto nacionais quanto internacionais, comparando a indução do trabalho de parto com doses e intervalos adequados de misoprostol e a conduta expectante nestas situações. Caso se faça uma opção pela indução, de que forma ela deve ser iniciada? Em se fazendo opção pelo uso de prostaglandinas, será o misoprostol o agente mais eficaz nesses casos?

O misoprostol é uma droga de baixo custo e fácil conservação, já disponível no mercado brasileiro em comprimidos de 25µg para o uso vaginal, além de já ter sido comprovada sua efetividade como indutora de trabalho de parto em gestações de termo com feto vivo e colo uterino desfavorável (TEDESCO et al., 2002b; AQUINO e CECATTI, 2003). Sua utilização em gestações complicadas por RPM-T poderia teoricamente levar a uma redução das taxas de cesáreas e diminuição dos riscos de infecções materna e neonatal, por encurtar o período de latência, fatores que iriam interferir diretamente nos custos de atenção hospitalar, sobremaneira importantes em um país em desenvolvimento.

Considerando-se a alta frequência da rotura prematura de membranas de termo na gestação e as dúvidas ainda existentes em relação à melhor maneira de se conduzir esses casos, justifica-se a necessidade de realização de um estudo prospectivo e aleatorizado para se avaliar os resultados de duas condutas, uma expectante, por um período de 24 horas, seguida de indução intravenosa com ocitocina, se necessário, e a indução imediata do trabalho de parto com misoprostol administrado por via vaginal.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar os resultados maternos e perinatais de uma conduta expectante por um período de 24 horas, seguida da indução do trabalho de parto com ocitocina intravenosa, se necessária, em relação à indução imediata com misoprostol vaginal em casos de rotura prematura de membranas de termo.

2.2. Objetivos específicos

1. Avaliar o período de latência, o tempo entre a rotura de membranas e o parto e o tempo total de internação nos dois grupos.
2. Identificar possíveis complicações durante o trabalho de parto associadas a cada conduta utilizada, como desacelerações da FCF, síndrome de hiperestimulação, hipercontratibilidade, hipertonia uterina e eliminação de mecônio.
3. Determinar a via de parto e as indicações de cesárea em ambos os grupos.

4. Comparar os resultados neonatais incluindo sexo, idade gestacional, peso, adequação de peso para idade gestacional, índice de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida e tempo de internação.
5. Avaliar a incidência de infecção e outras complicações neonatais em ambos os grupos.
6. Comparar a incidência de infecção materna e outras complicações puerperais em ambos os grupos.
7. Avaliar a proporção de gestantes que espontaneamente desencadearam trabalho de parto no grupo de conduta expectante por 24 horas.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

O presente estudo seguiu o desenho de um ensaio clínico controlado e aleatorizado, não cego.

3.2. Tamanho da Amostra

Na época em que o projeto foi delineado não existia na literatura referência a estudos avaliando Misoprostol *versus* conduta expectante em RPM-T para referência de cálculo. Utilizando dados do trabalho de RAY e GARITE (1992) para prostaglandina E₂ comparativamente com placebo (equivalente à expectante) referentes à infecção materna (PGE₂ 5% e expectante 20%) e tempo de indução de parto (PGE₂ 16,3h e expectante 21,2h) e o procedimento para o cálculo do tamanho amostral recomendado por POCOCK (1993), fixando-se um erro tipo I de 5% e um erro tipo II de 20%, obteve-se um valor de η de 73 por grupo. O tamanho amostral fixado foi o de 75 para cada grupo.

3.3. Seleção dos sujeitos

Os casos foram selecionados dentre as mulheres grávidas com idade gestacional de 37 semanas ou mais, internadas com diagnóstico de rotura prematura de membranas no Serviço de Obstetrícia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Os critérios diagnósticos para o cálculo da idade gestacional incluíram o conhecimento seguro da data da última menstruação e/ou um exame ultrasonográfico realizado até 20 semanas. Para o diagnóstico de RPM foram utilizados os seguintes critérios: história clínica de perda de líquido por via vaginal associada à visualização direta do líquido amniótico em fundo de saco posterior ao exame especular, ou comprovação indireta da presença do líquido amniótico na vagina, ou fundos de saco vaginais (provas de cristalização e alcalinização do pH vaginal comprovado através de fita com papel de nitrazina), ou ainda exame ultra-sonográfico com diagnóstico de oligoâmnio. As gestantes foram consideradas com rotura de membranas quando apresentaram visualização direta de líquido amniótico através de exame especular. Na ausência desse dado foram consideradas com diagnóstico compatível as que apresentaram história de amniorrexe associada à prova de cristalização positiva ou verificação de pH alcalino do material coletado em fundo de saco vaginal ou exame ultra-sonográfico demonstrando diminuição do índice de líquido amniótico.

Ao diagnóstico de RPM-T todas as gestantes realizaram cardiotocografia basal para a avaliação de vitalidade fetal e foram avaliados os critérios para a elegibilidade. Nenhuma mulher foi submetida ao toque vaginal antes da sua

alocação no estudo, nem tampouco antes do início do trabalho de parto. Evidentemente que a colocação da dose vaginal de misoprostol foi realizada digitalmente, levando-se o comprimido vaginal para o fundo de saco posterior.

3.3.1. Critérios de inclusão

- RPM comprovada até seis horas após a ocorrência.
- Idade gestacional maior ou igual que 37 semanas.
- Apresentação cefálica.
- Fetos vivos sem sinais de sofrimento fetal avaliado pela CTG.
- Aceitação voluntária da mulher em participar do estudo, após receber informações sobre o mesmo, além da sua assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Antecedente de cesárea ou cirurgia uterina.
- Trabalho de parto caracterizado clinicamente por contrações uterinas rítmicas, regulares e dolorosas.
- Presença de malformações fetais incompatíveis com a vida, gemelaridade, diagnóstico de sofrimento fetal pela cardiotocografia e infecção amniótica.
- Presença de condições patológicas maternas ou situações obstétricas que contra-indicassem o uso de misoprostol, como, por exemplo, asma grave, eclâmpsia, infecção materna pelo HIV.

- Presença de condições patológicas maternas ou situações obstétricas que contra-indicassem a conduta expectante por 24 horas e/ou indução ocitócica, como, por exemplo, cardiopatias graves com via de parto já definida como sendo a alta, infecção materna pelo HIV.
- Corioamnionite confirmada ou com forte suspeita clínica, apresentando sinais e sintomas tais como fisometria, febre, taquicardia e leucocitose no hemograma.

Após a seleção de um caso elegível ao estudo, sua internação e obtenção do respectivo consentimento livre e esclarecido, o clínico a cargo do caso recorreu a um dos responsáveis pelo estudo para obter a aleatorização, contida em envelopes pardos opacos e lacrados, numerados seqüencialmente, para saber se aquele caso específico seria alocado à conduta expectante por 24 horas, seguida da indução intravenosa com ocitocina, caso necessário, ou à indução com misoprostol.

A aleatorização foi feita previamente, respeitando a proporção de 1:1 para cada grupo de tratamento e igual número de casos por grupo. O número total de casos participantes teve um número seqüencial aleatório, que foi a maneira de identificar o caso no estudo. Para a aleatorização foi utilizada uma tabela de números randômicos gerada por computador, atribuindo-se a designação de conduta expectante ou não na seqüência numérica. Na ficha de coleta de dados constou apenas o número correspondente ao sorteio e não o tipo de conduta realizada.

3.4. Variáveis e conceitos

3.4.1. Variável independente

Tipo de conduta frente à RPM-T dividida em duas categorias:

- Expectante por 24 horas, seguida de indução do trabalho de parto com ocitocina intravenosa, caso este não houvesse iniciado espontaneamente.
- Indução imediata com misoprostol intravaginal na dose de 25µg a cada seis horas, com dose total acumulativa de 100µg.

3.4.2. Variáveis dependentes

- Período de latência: intervalo de tempo, em horas, desde a rotura de membranas até o início do trabalho de parto.
- Intervalo entre a rotura de membranas e o parto: período de tempo, em horas, desde a rotura das membranas referida pela gestante até o parto.
- Corioamnionite: presença de hipertermia a partir de 38°C em duas medidas, antes do parto, associada a pelo menos dois dos seguintes dados clínicos: eliminação de líquido amniótico purulento, hipersensibilidade uterina, taquicardia materna e fetal, e dividida em duas categorias: sim ou não.
- Necessidade de administração de ocitocina: número de gestantes que receberam ocitocina intravenosa para indução ou condução do trabalho de parto por atividade uterina ausente ou insuficiente (hipoatividade, incoordenação uterina).
- Sofrimento fetal: presença de três ou mais desacelerações tardias da FCF ou bradicardia fetal sustentada (abaixo de 110bpm) à

cardiotocografia durante o trabalho de parto e dividida em duas categorias: presente ou ausente.

- Hipercontratilidade uterina: presença de mais de cinco contrações a cada 10 minutos ou presença de contrações com duração superior a 120 segundos e divididas em duas categorias: sim ou não.
- Cor do líquido amniótico e dividido em três categorias: líquido amniótico claro, tinto de mecônio, mecônio espesso.
- Síndrome de hiperestimulação uterina: presença de hipercontratilidade uterina associada a achados cardiotocográficos de sofrimento fetal: sim ou não.
- Forma de ultimateção do parto categorizada em: vaginal (normal e fórcepe) ou cesárea.
- Motivo pelo qual foi indicada a via de parto por cesárea durante a evolução do trabalho de parto: sofrimento fetal, desproporção céfalo-pélvica, distócia funcional, iminência de rotura uterina ou outras.
- Infecção puerperal materna: presença de febre a partir de 38°C em duas medidas, excetuando-se as primeiras 24 horas de puerpério, associada a pelo menos um dos seguintes dados clínicos: útero doloroso com consistência pastosa, lóquios amarelados ou com odor fétido, leucocitose superior a 15.000/mm³ com desvio à esquerda, subinvolução uterina. Ainda foram considerados os casos de infecção de parede ou de episiotomia a partir da observação de secreção purulenta nos referidos lugares em até 15 dias de puerpério.
- Infecção neonatal: síndrome com sinais clínicos de infecção (apnéia, coloração cutânea alterada, hipoatividade, hepatomegalia, distúrbios hemorrágicos, alterações do enchimento capilar, bradicardia ou taquicardia,

desconforto respiratório, hipo ou hipertermia) com ou sem confirmação por hemoculturas e/ou alterações hematológicas tais como neutropenia, PCR positiva, VHS aumentado, e dividida em categorias: sim ou não (TERRAZAS e PINTO, 1998).

- Uso de antibioticoterapia neonatal: uso de antibióticos por motivos terapêuticos, não se levando em conta os profiláticos e dividido em duas categorias: sim ou não.
- Uso de antibioticoterapia materna: uso de antibióticos por motivos terapêuticos, não se levando em conta os profiláticos e dividido em duas categorias: sim ou não.
- Número de dias completos de internação materna: dois dias, três dias, quatro dias, etc.
- Número de dias completos de internação neonatal: dois dias, três dias, quatro dias, etc.
- Complicações tais como rotura uterina, descolamento prematuro de placenta, prolapso de cordão umbilical, vômito, diarreia, hipertermia materna: sim ou não.
- Complicações neonatais como necessidade de internação em UTI, SDR, hemorragia cerebral, óbito: sim ou não.
- Apgar de primeiro e quinto minutos do recém-nascido: escore numérico de avaliação de vitalidade neonatal preconizado por APGAR (1953).
- Proporção de desencadeamento espontâneo de trabalho de parto: número de gestantes, no grupo de conduta expectante, que desencadearam o trabalho de parto em período inferior a 24 horas.

3.4.3. Variáveis de controle

- Idade materna.
- Raça/cor.
- Número de vezes que a mulher engravidou, incluindo a gestação em estudo.
- Número de abortos.
- Idade gestacional: número de semanas de gravidez, calculada a partir do primeiro dia da última menstruação referida pela gestante ou baseada em exame ecográfico realizado até 20 semanas.
- Tempo em horas referido pela gestante desde a rotura de membranas e a sua admissão hospitalar: uma, duas, três, quatro, cinco e seis horas.
- Índice de desenvolvimento somático do RN calculado pelo método de CAPURRO (1978).
- Adequação de peso do RN à idade gestacional, segundo a curva de Lubchenco (LUBCHENCO et al., 1972) e categorizada em: AIG, PIG e GIG.
- Peso do recém-nascido em gramas.
- Sexo do recém-nascido.

3.5. Instrumentos para coleta de dados

Todas as gestantes que foram admitidas ao estudo tiveram seus prontuários clínicos normalmente preenchidos. Além disso, especificamente para o estudo, foram desenvolvidos dois tipos de instrumentos:

- *Check-list* contendo todos os critérios de inclusão e exclusão ao estudo, para sistematizar o cumprimento rigoroso dos mesmos em cada possível gestante (Anexo 1).
- Ficha de coleta de dados, contendo informações sobre o registro hospitalar de cada mulher, meios diagnósticos da RPM, evolução clínica, informações sobre o trabalho de parto, parto, puerpério imediato e até quinze dias pós-parto, além de outros resultados maternos e perinatais (Anexo2).

Os instrumentos diagnósticos e/ou terapêuticos foram os mesmos rotineiramente utilizados.

3.6. Coleta e processamento de dados

A coleta de dados foi feita através de um formulário padronizado preenchido para todas as gestantes admitidas no estudo. Seu preenchimento foi iniciado no momento da admissão da mulher e continuou até a reavaliação na consulta puerperal. Para o encerramento de cada caso, foi proposta uma revisão puerperal com quinze dias e na falta da mulher a essa consulta, o encerramento do caso ocorreu no momento da revisão rotineira do serviço, com aproximadamente quarenta dias pós-parto. Puérperas que não retornaram na revisão tiveram seus prontuários analisados para investigar alguma ocorrência de complicação ignorada pelos investigadores e o caso foi considerado encerrado e sem complicações puerperais caso não constasse nenhum registro no prontuário de retorno ao serviço em até aproximadamente sessenta dias pós-parto.

À medida que cada caso admitido ao estudo foi completado clinicamente, ou seja, após o nascimento da criança e reavaliação da puérpera após a alta, ou através da pesquisa de prontuário em aproximadamente sessenta dias de puerpério, os formulários preenchidos foram revisados e corrigidos pelo responsável pelo estudo.

Os dados foram inseridos no módulo de entrada de dados do programa Epi.Info 6.04d (CDC,1997), em arquivo especialmente desenvolvido para as informações contidas no questionário. O arquivo obtido foi avaliado e as inconsistências dos valores de cada variável foram observadas e corrigidas, recorrendo-se ao questionário original quando necessário. A seguir, o arquivo assim obtido foi ainda submetido a testes de consistência, com limpeza das informações, obtendo-se o arquivo final utilizado para a análise dos dados. Cópias adicionais foram feitas por questão de segurança.

3.7. Acompanhamento dos sujeitos

Os procedimentos para a inclusão de cada caso elegível ao estudo e a posterior condução clínica do mesmo foram os seguintes:

1. Preenchimento do *Check-list* para confirmar a elegibilidade do caso (Anexo1).
2. Explicação à gestante sobre o estudo e obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido assinado de acordo com os seus termos (Anexo 3).

3. Alocação do envelope de aleatorização com o próximo número seqüencial, para esclarecer qual seria a condução do caso.
4. Preenchimento da ficha clínica de coleta de dados preparada especificamente para o estudo (Anexo 2).
5. Para os casos designados para conduta expectante, encaminhou-se a gestante para a Unidade de Patologia Obstétrica, com controle de temperatura, FCF, dinâmica uterina e cuidados habituais.
6. Para os casos alocados para indução com misoprostol, encaminhou-se a gestante para o Centro Obstétrico, aonde foi administrado o misoprostol na dose de 25µg, colocado no fundo de saco vaginal, através do toque, com intervalos de seis horas, até no máximo quatro doses (total de 100µg). Para a obtenção de 25µg de misoprostol, o comprimido oral de 200µg (Cytotec^R) foi cortado com lâmina em oito partes. Quando disponível, utilizaram-se comprimidos vaginais de 25µg (Prostokos^R), já que durante a realização do estudo, foi aprovada para uso comercial no Brasil esta apresentação de misoprostol, exatamente para a indução de trabalho de parto em feto vivo e com efetividade e segurança equivalente ao 1/8 do comprimido oral de 200µg (TEDESCO, 2002). As mulheres que iniciaram trabalho de parto com atividade uterina regular não receberam as doses posteriores.
7. As gestantes alocadas para indução com misoprostol tiveram a vitalidade fetal e a contratilidade uterina vigiadas a cada 30 minutos através de controles clínicos e com monitorização eletrônica intermitente dos batimentos cardíacos fetais uma vez desencadeado o trabalho de parto, caracterizado por contrações uterinas rítmicas.
8. As gestantes alocadas para conduta expectante permaneceram na Unidade de Patologia Obstétrica sob controle clínico até se completar 24 horas de observação ou desencadearem trabalho de parto espontâneo,

após o que foram encaminhadas ao Centro Obstétrico, onde receberam o mesmo tipo de controle que o outro grupo. As que não desencadearam trabalho de parto espontâneo até 24 horas, receberam indução com ocitocina endovenosa nas doses habituais do Serviço de Obstetrícia do CAISM: cinco unidades de ocitocina diluídas em 500ml de soro glicosado a 5% e com administração de 12 gotas por minuto, duplicando-se o gotejamento a cada 30 minutos até o desencadeamento de atividade uterina rítmica e na freqüência de três contrações a cada dez minutos, com dose máxima de gotejamento de 192 gotas por minuto.

9. As mulheres que não responderam à indução com misoprostol, após um período de 24 horas, com dose total acumulativa de 100µg, também receberam tratamento com infusão endovenosa de ocitocina nas doses habituais para a indução de trabalho de parto no CAISM/Unicamp.
10. Todos os casos, após o desencadeamento do trabalho de parto, foram conduzidos de acordo com a rotina do serviço, incluindo a implementação ou condução com ocitocina em doses habituais e/ou o uso de antibioticoterapia profilática, caso necessário.
11. Após a resolução do parto e com as altas materna e neonatal, completou-se a ficha de dados referentes ao parto e à evolução neonatal.
12. Para o encerramento do caso foi proposta e agendada uma revisão de parto com 15 dias de puerpério para avaliação clínica da mulher. Na falta da mulher a essa consulta, o encerramento do caso, bem como o término do preenchimento da ficha de coleta de dados, ocorreu no momento da revisão rotineira do serviço ou através da revisão de seu prontuário.

3.8. Critérios de descontinuação

O desejo da mulher em abandonar o estudo foi um critério para descontinuação, mas não ocorreu em nenhum caso neste grupo estudado.

3.9. Análise dos dados

Inicialmente, para se avaliar a comparabilidade dos grupos, a distribuição das variáveis de controle foi estudada para validar o procedimento de aleatorização. Na seqüência foi realizado um cruzamento duplo entre as variáveis dependentes que pudessem estar relacionadas entre si (ex.: período de latência e infecção materna) para testar a existência de interação entre elas (FLETCHER et al., 1996).

A seguir foram montadas tabelas relacionando as variáveis dependentes com a variável independente para a distribuição de freqüência das mesmas. A abordagem ao processo de análise foi inicialmente do tipo "por intenção de tratamento" (efetividade) e não "tratamento real" (eficácia) (FLETCHER et al., 1996).

Para a variável tempo desde a RPM até o parto, foram consideradas as porcentagens acumuladas em função do tempo por análise de sobrevivência, método de tabelas de vida. Para os principais resultados maternos e perinatais foram estimadas as Razões de Risco (RR) e seus respectivos IC 95% da indução com misoprostol em relação à conduta expectante.

Para se verificar a significação estatística das diferenças de distribuição encontrada para as variáveis, foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de FISHER

(1993) para as variáveis categóricas, e teste t de Student para as numéricas contínuas, com valor de p inferior a 5% (ARMITAGE, 1974). Para a análise de sobrevivência, a diferença entre os grupos em função do tempo foi avaliada inicialmente pelo teste de Kolmogorov-Smirnoff (KS) para se determinar o período de maior diferença de resposta e globalmente pelo teste de Wilcoxon por se tratar de curvas não proporcionais (ALTMAN, 1991). Na realização dos procedimentos de análise estatística, foram utilizados os programas SAS e Epi.Info.

3.10. Aspectos éticos

Foi assegurada a manutenção da confidencialidade da fonte de informação. Cada caso foi designado apenas por um número de inclusão no estudo. Sua identidade não foi revelada.

Por se tratar de ensaio clínico controlado e aleatorizado, parte dos sujeitos foi submetida ao uso de uma droga para a maturação do colo e indução do trabalho de parto e parte foi alocada para uma conduta expectante por 24 horas, sendo encaminhados para indução com ocitocina os casos que eventualmente não desencadearam trabalho de parto. Era necessário, portanto, que cada gestante estivesse bem informada sobre as vantagens e possíveis desvantagens, sobre o direito de não participar e o direito de abandonar a qualquer momento sua participação, antes de ser incluída no estudo. Para isso, o termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi lido e explicado para cada possível participante do estudo, assinado por ela e pelo médico. Os procedimentos foram realizados segundo os

preceitos da DECLARAÇÃO DE HELSINKI III (2000). O presente protocolo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia (DTG) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp. (Anexo 4).

Em relação aos possíveis problemas decorrentes do uso desta substância, o misoprostol, para a maturação do colo e indução do parto em fetos vivos, podem-se fazer as seguintes observações:

1. O misoprostol, na dose preconizada no presente protocolo, não apresenta complicações graves e raramente náuseas, vômitos, diarreia e leve hipertermia. Os efeitos colaterais como hipertonia, descolamento prematuro de placenta e hiperestimulação uterina são observados apenas com doses muito maiores. Já existem na literatura muitos trabalhos utilizando a droga nessas doses sem apresentar maiores efeitos colaterais, além desses mais leves.
2. Nos últimos anos o misoprostol vem sendo freqüentemente utilizado, em nível mundial, em grandes centros internacionais como método de preparo de colo e indutor de trabalho de parto em gestações de termo com feto vivo, apresentando resultados no mínimo tão bons quanto os observados com a prostaglandina E₂, dinoprostone, sem apresentar efeitos colaterais graves ou qualquer acometimento para a saúde materna e fetal.
3. A necessidade de se usar essa substância como uma alternativa para a indução do trabalho de parto é clara, já que não se dispõe no Brasil da prostaglandina E₂, o dinoprostone. Além disso, somam-se os fatos de que a prostaglandina E₂ vem formulada como gel com alta instabilidade térmica, além de um alto custo. Comparativamente, a dose de dinoprostone custa, em média, 96 dólares enquanto a dose de misoprostol custa, em média, 37 centavos de real. A utilização de

uma droga com alta eficácia e baixo custo, poucos efeitos colaterais e termicamente estável, seria a opção mais adequada para uma realidade de poucos recursos disponíveis.

4. Já se observam na literatura internacional muitos estudos utilizando o misoprostol com o objetivo de indução de trabalho de parto, inclusive na situação de amniorrexe prematura.

Frente às considerações acima colocadas, era razoável concluir que a exigência constante do artigo 34 da Resolução 01/88 do Conselho Nacional de Saúde, que determina que: "as pesquisas em grávidas não deverão expor o feto ou o embrião a um risco maior..."e também a do artigo 35 de que "as pesquisas em mulheres grávidas com benefício terapêutico serão permitidas ... quando objetivarem melhorar a saúde da grávida..." foram preenchidas pelos objetivos do presente protocolo de oferecer à gestante um método seguro e eficaz de indução de trabalho de parto em uma situação muito freqüente em Obstetrícia, a amniorrexe prematura, tendo como objetivo a redução do período de latência, das complicações infecciosas maternas e neonatais e da incidência de cesáreas, já que o método tradicionalmente utilizado, a indução com ocitocina, apresenta alguns inconvenientes.

4. Resultados

A coleta de informações sobre os casos admitidos no estudo ocorreu entre janeiro de 2001 e maio de 2003. Conforme a aleatorização previamente realizada, 75 casos foram incluídos em cada grupo, totalizando 150 gestantes no estudo. Não houve desistências nem critérios de descontinuação que tenham interrompido a participação de nenhuma delas ao estudo após terem sido incluídas (Figura 1).

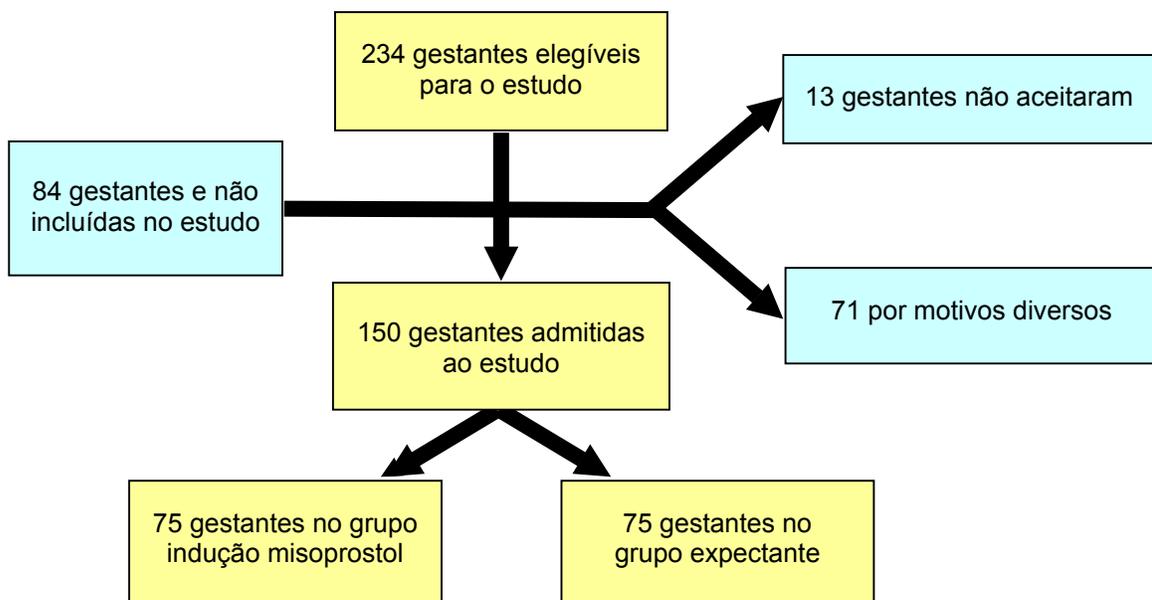


Figura 1. Fluxograma de gestantes elegíveis para a participação do estudo admitidas no Pronto Atendimento do CAISM entre janeiro de 2001 e maio de 2003.

Os dois grupos mostram-se similares quanto às variáveis de controle, distribuídas uniformemente entre eles, quanto à idade materna, raça, número de gestações, antecedente de abortos e idade gestacional (Tabela 1), confirmando a comparabilidade dos grupos pelo processo de aleatorização. Nos dois grupos a maioria das gestantes tinha idade entre 20 e 29 anos, era branca e estava grávida pela primeira vez. Também não houve diferença significativa entre os grupos com relação ao tempo entre a RPM e admissão no hospital.

TABELA 1
Distribuição percentual das principais variáveis de controle
segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Variáveis de Controle	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Idade (anos)			0,44	0,80
≤ 19	33,3	29,3		
20 – 29	46,7	52,0		
≥ 30	20,0	18,7		
Média	23,6±6,1	23,7±6,2	t = 0,079	0,93
Raça/etnia			0,85	0,65
Branca	65,3	61,3		
Negra	12,0	17,3		
Parda	22,7	21,4		
Nº. Gestações			5,23	0,073
1	41,3	60,0		
2	33,3	22,7		
3 ou mais	25,4	17,3		
Aborto			0,65	0,42
Sem	82,7	76,0		
Com	17,3	24,0		
IG (sem)			6,22	0,28
37	12,0	6,7		
38	21,3	24,0		
39	28,0	21,3		
40	32,0	33,3		
41 ou mais	6,7	14,7		
Média	39,0±1,2	39,2±1,2	t = 1,25	0,21
Horas RPM- admissão	3,1±2,3	2,9±2,2	t = 0,57	0,56
Total	75	75		

Não houve diferença entre os grupos quanto aos resultados das principais provas diagnósticas utilizadas para confirmar a ocorrência de rotura prematura de membranas (Tabela 2). A avaliação por ultra-sonografia, com a medida do índice de líquido amniótico foi realizada apenas em 11 casos como complementação diagnóstica.

TABELA 2
Distribuição percentual das principais provas diagnósticas para RPM segundo o tipo de conduta em gestantes de termo

Diagnóstico	Conduta		p*
	Misoprostol	Expectante	
História perda vaginal	97,3	100,0	0,49
Especular (+)	89,3	92,0	0,57
pH vaginal alterado	85,3	88,0	0,57
Cristalização (+) **	76,6	89,1	0,17
Total	75	75	

* χ^2 ou Fisher

** Faltam informações de 11 casos em cada grupo

A Tabela 3 mostra que o período de latência, e o tempo total decorrido entre a rotura das membranas e o parto, foram significativamente menores para o grupo que recebeu misoprostol.

TABELA 3

Média de tempo em horas entre a RPM e algumas situações, segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM –T

Tempo em horas entre:	Conduta		t	p
	Misoprostol Média ± DP	Expectante Média ± DP		
RPM e início contrações (período de latência)*	9,4±5,1	15,8±9,9	4,89	<0,00001
RPM ao parto	18,9±11,0	27,5±14,8	4,03	<0,0001
Total	75	75		

* Faltam informações de 3 casos em cada grupo, que tiveram cesárea por falha de indução sem ter iniciado trabalho de parto

Durante o trabalho de parto não houve diferença significativa entre os grupos quanto à vitalidade fetal avaliada pela detecção de presença de líquido meconial, de desacelerações da FCF ou pelo diagnóstico de síndrome de hiperestimulação (Tabela 4). A necessidade de uso de ocitocina, de antibiótico e a ocorrência de hipercontratilidade uterina foram também semelhantes entre os grupos, da mesma forma que o tipo de parto e as indicações para cesárea (Tabela 5).

TABELA 4

Distribuição percentual das principais variáveis relativas à vitalidade fetal durante o trabalho de parto, segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Vitalidade Fetal	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Presença de mecônio	5,3	8,0	0,11	0,74
Desaceleração intraparto	5,3	13,3	1,97	0,16
S.Hiperestimulação	5,3	1,3	Fisher	0,36
Total	75	75		

TABELA 5

Distribuição percentual das principais variáveis relativas ao trabalho de parto e parto segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Trabalho de parto e parto	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Uso de ocitocina	12,0	28,0	4,87	0,027
Uso de antibiótico	0	2,7	Fisher	0,24
Hipercontratilidade	5,3	1,3	Fisher	0,36
Tipo de parto			3,00	0,22
Vaginal	80,0 (60)	69,4 (52)		
Cesárea	20,0 (15)	30,7 (23)		
Total	75	75		
Indicação de cesárea			6,68	0,15
Sufrimento fetal	6	11		
DCP	7	3		
Distócia funcional	1	3		
Falha de indução	1	3		
Outras	0	3		

O início das contrações do trabalho de parto ocorreram espontaneamente no grupo de conduta expectante em 48% até 12h e em 72% até 24h após a rotura das membranas. Já para o grupo do misoprostol, o início do trabalho de parto ocorreu para 80% das mulheres até 12h e para 94,7% até 24h (Tabela 6). O mesmo ocorreu com o tempo total desde a RPM até o parto, com a maior diferença até 18h, quando 2/3 das mulheres do grupo do misoprostol já haviam tido parto, contra 1/3 do grupo expectante (Tabela 7).

TABELA 6

Distribuição percentual acumulada de casos segundo o período de latência e o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Tempo de latência (horas)	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Até 6	29,3	20,0	1,29	0,26
Até 12	80,0	48,0	15,31	<0,0001
Até 18	86,7	60,0	12,31	<0,001
Até 24	94,7	72,0	12,29	<0,001
Após 24	96,0	96,0	Fisher	1,0
Total*	72	72		

*3 casos em cada grupo não entraram em trabalho de parto

TABELA 7

Distribuição percentual acumulada de casos que tiveram parto em função do tempo desde a rotura de membranas segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Tempo desde RPM (horas)	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Até 6	5,3	4,0	Fisher	1,0
Até 12	33,3	14,7	6,18	0,013
Até 18	65,3	32,0	15,37	<0,0001
Até 24	73,3	44,0	12,12	<0,001
Até 30	84,0	62,7	7,67	<0,01
Até 36	92,0	76,0	6,00	0,014
Até 42	96,0	90,7	0,96	0,33
Até 48	98,7	90,7	Fisher	0,06
Após 48	100,0	100,0		
Total	75	75		

TABELA 8

Distribuição percentual das principais variáveis relativas aos recém-nascidos segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Recém-nascido	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Sexo masculino	50,7	50,7	0,03	0,87
Apgar 1º. min < 7	5,3	8,0	0,11	0,74
Apgar 5º. min < 7	-	-		
IG por Capurro (sem)			1,67	0,79
37	10,7	8,0		
38	21,3	22,7		
39	26,7	21,3		
40	32,0	33,3		
41 +	9,3	14,7		
Peso g (média±DP)	3295,9±361,7	3202,7±341,5	t = 1,62	0,11
Adequação do peso para IG			2,12	0,35
AIG	89,3	94,6		
PIG	2,7	2,7		
GIG	8,0	2,7		
Dias de internação (média±DP)	2,3±0,5	2,5±0,8	KW =3,21	0,07
Até 3	97,3	93,3	Fisher	0,44
> 3	2,7	6,7		
Total	75	75		

Os recém-nascidos não apresentaram também diferenças significativas entre os grupos com relação ao sexo, Apgar de 1º e 5º minutos, peso, adequação do peso à IG, Capurro e tempo de internação hospitalar (Tabela 8). As complicações foram praticamente inexistentes e também não houve nenhum caso de óbito perinatal (Tabela 9).

TABELA 9

Distribuição percentual das principais variáveis relativas à morbidade e mortalidade dos recém-nascidos segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Complicações Neonatais	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Internação em UTI	0	0		-
SDR	0	0		-
Hemorragia cerebral	0	0		-
Cultura (+)	2	-	F.	0,49
Sepse	0	0		-
Internação no berçário	0	0		-
Uso de antibiótico	0	0		-
Óbito	0	0		-
Total	75	75		

Finalmente, com relação às complicações puerperais, não houve nenhum óbito materno ou complicação grave. Os grupos foram ainda semelhantes em termos de infecção puerperal, outras complicações e período de internação superior a três dias (Tabela 10). Compareceram à consulta de revisão puerperal agendada apenas 33 casos (44%) do grupo de misoprostol e 37 casos (49,3%) do grupo expectante.

TABELA 10

Distribuição percentual das principais variáveis relativas à morbidade materna puerperal, segundo o tipo de conduta em gestantes com RPM de termo

Complicações Maternas	Conduta		χ^2	p
	Misoprostol	Expectante		
Infecção puerperal	1,3	1,3	Fisher	1,0
Antibiótico tratamento	1,3	1,3	Fisher	1,0
Outras compl. até 15d	2,7	1,3	Fisher	1,0
Internação > 3 dias	30,7	49,3	4,69	0,03
Total	75	75		

A indução do trabalho de parto com misoprostol mostrou efetividade significativa para a ocorrência de parto em até 12 horas após o evento da rotura de membranas e mostrou-se segura no processo de indução.

TABELA 11

Razão de risco estimado e IC 95% para as principais variáveis dependentes relativas à efetividade do uso de misoprostol versus conduta expectante em gestantes com RPM de termo

Variáveis dependentes principais	Misoprostol		Expectante		RR	IC 95%
	n	%	n	%		
Latência até 12h	60	80,0	36	48,0	1,67	(1,28 - 2,16)
Parto até 12h	25	33,3	11	14,7	2,27	(1,21 - 4,28)
Parto até 18h	49	65,3	24	32,0	2,04	(1,41 - 2,95)
Parto até 24h	55	73,3	33	44,0	1,67	(1,25 - 2,23)
Parto até 36h	69	92,0	57	76,0	1,21	(1,05 - 1,40)
Parto até 48h	74	98,7	68	90,7	1,09	(1,01 - 1,18)
Ocitocina complementar	9	12,0	21	28,0	0,43	(0,21 - 0,87)
Parto por cesárea	15	20,0	23	30,7	0,65	(0,37 - 1,15)
Total	75		75			

TABELA 12

Distribuição percentual da razão de risco estimado e IC 95% para as variáveis dependentes secundárias relativas à segurança do uso de misoprostol versus conduta expectante em gestantes com RPM de termo

Variáveis dependentes secundárias	Misoprostol		Expectante		RR	IC 95%
	n	%	n	%		
Mecônio	4	5,3	6	8,0	0,67	(0,20 - 2,27)
Desaceleração FCF	4	5,3	10	13,3	0,40	(0,13 - 1,22)
S. hiperestimulação	4	5,3	1	1,3	4,00	(0,46 - 34,96)
Hipercontratilidade	4	5,3	1	1,3	4,00	(0,46 - 34,96)
Apgar 1º. min <7	4	5,3	6	8,0	0,67	(0,20 - 2,27)
RN PIG/GIG	8	10,7	4	5,3	2,00	(0,63 - 6,36)
RN >3d internação	2	2,7	5	6,7	0,40	(0,08 - 2,00)
Mãe >3d internação	23	30,7	37	49,3	0,62	(0,41 - 0,94)
Total	75		75			

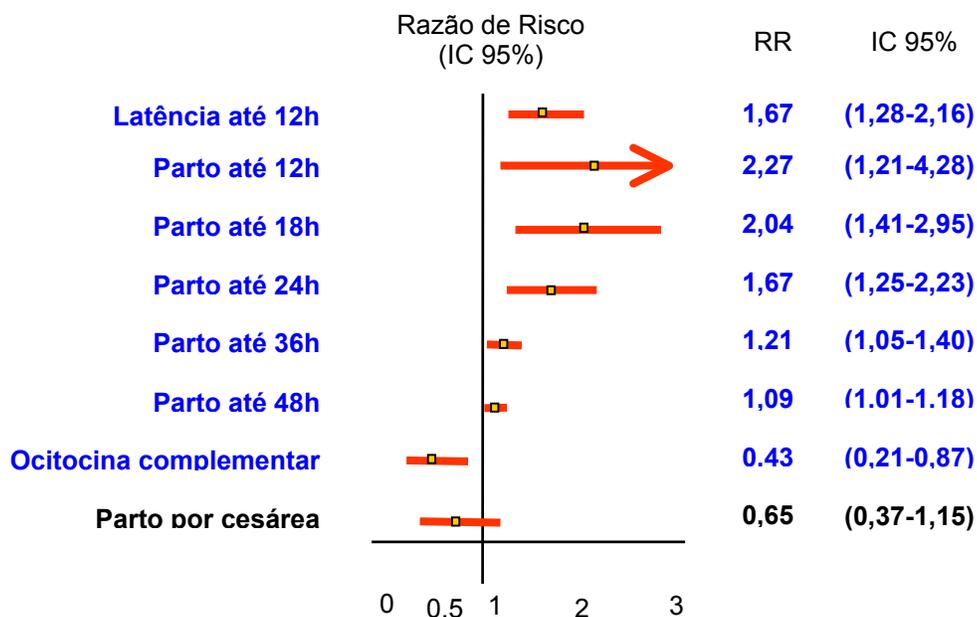


Figura 3. Distribuição percentual da razão de risco estimado (IC95%) para as principais variáveis dependentes relativas à efetividade do uso de misoprostol versus conduta expectante em gestantes com RPM de termo.

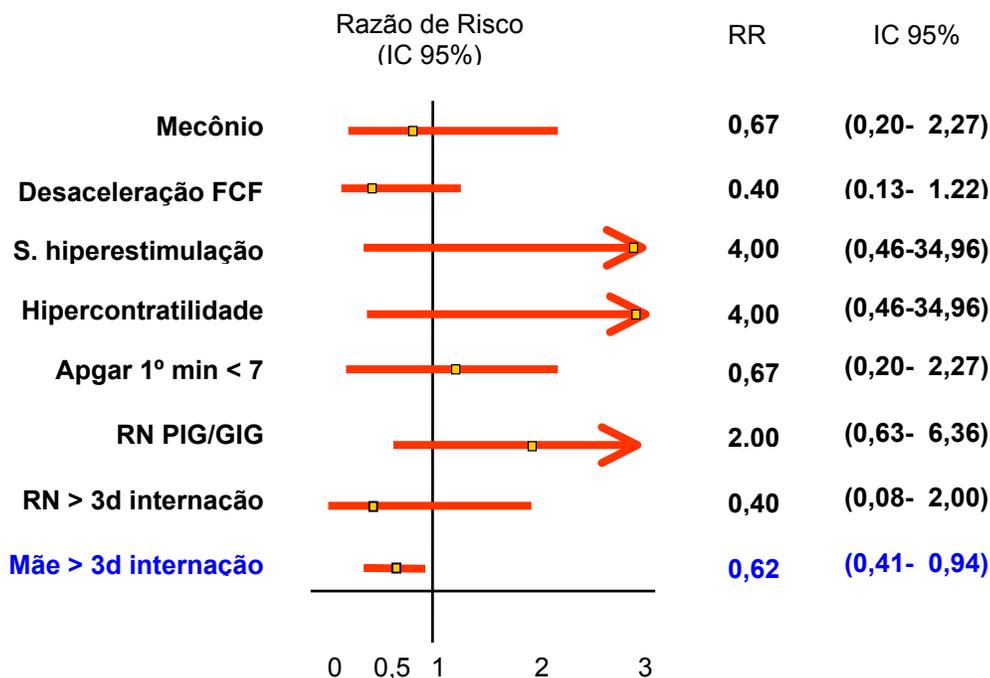


Figura 4. Distribuição percentual da razão de risco estimado (IC95%) para as variáveis dependentes secundárias relativas à segurança do uso de misoprostol versus conduta expectante em gestantes com RPM de termo.

5. Discussão

A proposta de um estudo aleatorizado e que busca resultados comparativos entre duas condutas clínicas frente a RPM-T é, sobretudo, de garantir a maior validade externa possível, para que as respostas obtidas possam, de maneira clara e objetiva, nortear condutas na prática clínica diária e abranger o maior número possível de situações e peculiaridades. Assim, este estudo incluiu a melhor amostragem para a garantia da validade externa, com a participação de gestantes independentemente de suas idades, raças e antecedentes obstétricos relacionados à paridade e abortamentos anteriores, já que, obedecendo criteriosamente o processo de aleatorização, obtiveram-se grupos similares para as variáveis de controle que foram estabelecidas.

Assume também grande importância na averiguação dos resultados o fato de que a maioria das gestantes estudadas foi primípara, e esta condição tem sido relatada na literatura como uma situação em que é notadamente benéfica a indução do trabalho de parto com prostaglandinas, no que se relaciona ao encurtamento da duração do trabalho de parto (NGAI et al., 2000), embora não

tenha sido encontrado na literatura nenhum relato de que a ocorrência da RPM-T seja maior na população de primigestas (GOSSELINK et al., 1992; KOVAVISARACH e SERMSAK, 2000; LADFORS et al., 2000).

Ao que se refere à avaliação do colo uterino, mesmo com evidências científicas suficientes na sustentação da hipótese de que seu estado é essencial no sucesso da indução do trabalho de parto e na própria parturição (LANGE et al., 1982; RYDSTRÖM et al., 1996, KADANALI et al., 1996; WATSON et al., 1996; AQUINO et al., 2002), e mesmo com estudos da literatura segregando os casos com RPM-T de acordo com o índice de Bishop clássico ou modificado (VAN DER WALT e VENTER, 1989; RAY e GARITE, 1992; CHUA et al., 1995), optou-se por não utilizar esta avaliação na população estudada por três motivos principais: Primeiramente porque se aceita que a realização do toque vaginal correlaciona-se com o risco infeccioso (SCHUTTE et al., 1983) e, assim sendo, seria inadequada a aleatorização para a conduta expectante por um período de 24 horas, por exemplo (ACOG, 1998; HALLAK e BOTTOMS, 1999). O segundo motivo que justifica a sua não utilização, baseia-se no fato de que a avaliação cervical através do exame especular foi realizada por muitos profissionais, em diferentes níveis de experiência clínica, e isso poderia trazer um importante viés na amostragem, visto ser observador dependente. O terceiro e último motivo refere-se à pequena probabilidade, pela observação clínica, de que mulheres fora de trabalho de parto e com amniorrexe prematura tenham índices de Bishop elevado. Assim, mesmo assumindo um possível viés, conduziu-se este estudo sem esta avaliação cervical. Sob outro aspecto, a ausência deste critério

na condução da RPM-T em mulheres com ausência de atividade uterina consolidada, de certa forma, ainda mais a validade externa deste estudo.

Para o diagnóstico da RPM-T, a história típica de perda líquida por via vaginal demonstrou ser o principal critério, seguido do exame especular comprobatório, conteúdo vaginal alcalino comprovado em fita de nitrazina e cristalização microscópica de material colhido em fundo de saco vaginal. Esses resultados são concordantes com os conhecimentos clássicos da propedêutica obstétrica e a ultra-sonografia, felizmente, não foi necessária para diagnóstico, sendo realizada apenas em alguns casos como complementação propedêutica, o que denota a importância do exame clínico para diagnóstico, que é pouco dispendioso e acessível (SILVA et al., 1980).

Quanto ao seguimento dos parâmetros clínicos avaliados, as médias de intervalo de tempo entre a ocorrência da RPM e a admissão hospitalar foram similares para a conduta ativa imediata com misoprostol e expectante por 24 horas, e nenhum caso foi admitido no estudo com mais de seis horas da ocorrência, garantindo que o intervalo entre a rotura e o início do trabalho de parto, assim como o intervalo entre a rotura e o parto, pudessem ser estudados com segurança em ambos os grupos.

O período de latência e o tempo de rotura das membranas até o parto foram significativamente menores no grupo com indução imediata com misoprostol. Na literatura, esses achados são concordantes com estudos controlados que compararam a prostaglandina E₂ administrada por via vaginal com a conduta

expectante por período de 24 horas para posterior indução do trabalho de parto na RPM-T (MAHMOOD et al., 1992; CARBONE et al., 1996) e com outro que compara a utilização da prostaglandina E2 com placebo (CHUA et al., 1995). Outro recente estudo publicado e utilizando especificamente o misoprostol administrado por via vaginal em comparação com conduta expectante encontrou também resultado semelhante, com diminuição do período de tempo entre a admissão e o parto e período entre a rotura e o parto (OZDEN et al., 2002). Este foi um resultado previsível, já que o misoprostol tem sido uma droga francamente efetiva na indução do trabalho de parto na gestação de termo (WING et al., 1995a;1995b; AQUINO e CECATTI, 2003).

Embora, como já visto, tenha havido um encurtamento de tempo dos eventos clínicos relacionados com a parturição no grupo que recebeu misoprostol, não houve diferença significativa de tempo, em dias, do período de internação materna em ambos os grupos, resultado este conflitante com a literatura, já que é advogada a diminuição do período de internação quando se adota conduta ativa com prostaglandinas ou seu análogo, no caso, o misoprostol (CHUA et al., 1995). Este achado deve-se provavelmente às rotinas instituídas no CAISM da Unicamp, principalmente no Alojamento Conjunto, quando a alta puerperal está vinculada ao período de vida do recém-nascido, resultado de exames obrigatórios (sorologia para Lues), bem como outros critérios neonatais, como a adaptação à amamentação. Para que o tempo de permanência hospitalar fosse diferente entre os grupos, provavelmente seria necessário também que a diferença do tempo entre a admissão e o parto fosse, pelo menos, de cerca de 24 horas.

Embora já conhecida a segurança do misoprostol no processo de indução de parto com membranas íntegras (BUGALHO et al., 1995; WING et al., 1995b) ou rotas (SANCHES-RAMOS et al., 1997; WING e PAUL, 1998; OZDEN et al., 2002) não houve diferença significativa quanto à avaliação da vitalidade fetal entre os dois grupos. O registro de desacelerações intraparto, embora não estatisticamente significativo, foi mais diagnosticado na conduta expectante e os resultados encontrados comprovam mais uma vez a segurança do misoprostol.

No que se refere a algumas outras variáveis estudadas, resultados semelhantes foram também obtidos entre os dois grupos quanto à necessidade de complementação do trabalho de parto com ocitocina, uso de antibioticoterapia materna, hipercontratilidade uterina e tipo de parto. A implementação do trabalho de parto com ocitocina, na literatura, é menos freqüente na administração de misoprostol quando comparada com a indução imediata com a própria ocitocina (SANCHES-RAMOS et al., 1997). Essa diferença entre os resultados encontrados deve-se à própria variação entre as intervenções realizadas. Resultados disponíveis em estudos também aleatorizados e comparando a conduta expectante *versus* indução de parto com misoprostol ou prostaglandinas também mostraram significância estatística em relação à implementação com ocitocina, sendo esta muito mais utilizada na conduta expectante (MAHMOOD et al., 1992; CARBONE et al., 1996; OZDEN et al., 2002). Mas essa divergência pode ser possivelmente atribuída ao uso de diferentes doses de prostaglandina e de seu análogo, protocolados em cada estudo, e ainda possivelmente às próprias peculiaridades regionais na condução do trabalho de parto.

Ainda, avaliando-se os resultados nesse contexto clínico, o uso de antibióticos durante o trabalho de parto também se mostrou semelhante em ambos os grupos, embora apenas 2,7% das mulheres submetidas à conduta expectante tenham recebido antibióticos em comparação com nenhuma do grupo induzido imediatamente com misoprostol. Esse dado, mesmo sem significância estatística, não poderia ser comparado adequadamente com os da literatura, uma vez que os estudos mais atuais e semelhantes ao desenvolvido não utilizaram esta variável nas publicações (WING e PAUL., 1998; OZDEN et al., 2002).

De fato, os estudos mais recentes têm relatado menor ocorrência de complicações infecciosas e necessidade de antibioticoterapia. Não é possível descartar a possibilidade de que a não realização do toque vaginal possa desempenhar um papel protetor quanto a essa ocorrência. Outra possibilidade seria a de um subdiagnóstico, visto que o retorno à consulta puerperal foi muito pouco freqüente.

A ocorrência da hipercontratilidade uterina (taquissistolia e hipertonia) não foi estatisticamente significativa nos dois grupos estudados. Comparando-se com a literatura, os resultados são semelhantes aos encontrados quando os autores utilizam as mesmas doses de misoprostol para a indução, como já citado, de 25µg por via vaginal a cada seis horas (WING e PAUL, 1998). As publicações cujo método preconizou doses superiores, a saber, 50µg a cada quatro horas com doses cumulativas de 300µg e 600µg, comprovaram a maior ocorrência de taquissistolia (SANCHES-RAMOS et al., 1997; OZDEN et al., 2002), resultado este já conhecido na literatura (WING et al., 1995a).

Os índices de parto por cesárea foram de 20% e 30,7% respectivamente para o grupo que recebeu misoprostol em comparação com a conduta expectante e muitas considerações podem ser feitas a respeito destas taxas. Primeiramente refletem uma realidade nacional, mesmo dentro dos serviços universitários onde, por incontáveis razões, as taxas de operação cesariana são altas. E essa constatação é também citada na literatura quando um estudo para prever as taxas de parto cesárea na RPM-T encontrou como forte preditor o país onde o parto ocorre (PELEG et al., 1999). Mesmo assim, o grupo que recebeu misoprostol teve melhores resultados no que diz respeito à taxa de parto vaginal, visto que aproximadamente 10% nestas taxas não podem ser considerados desprezíveis, principalmente em uma realidade como a do Brasil. Ao contrário, 10% a mais de parto vaginal nas mulheres que utilizaram misoprostol podem ser clinicamente significativos.

Alguns estudos internacionais também não demonstraram significância estatística no que se refere ao tipo de parto, comparando-se conduta expectante com misoprostol, mas também apresentam nitidamente melhores taxas de parto vaginal (SANCHES-RAMOS et al., 1997; OZDEN et al., 2002). É provável que a compilação destes dados semelhantes, a ser realizada em uma futura metanálise, consiga um número suficiente de casos para demonstrar que esta diferença também é estatisticamente significativa.

As indicações de parto cesárea não demonstraram nenhuma tendência específica nos grupos, e não foram os diagnósticos de sofrimento fetal e falha de indução, como indicação de parto via alta, significativamente maiores no grupo em que se administrou misoprostol. Também, de acordo com a literatura,

os traçados anormais de tococardiografia não foram diferentes nos grupos estudados (WING e PAUL, 1998).

O início das contrações do trabalho de parto em até 12 horas e os índices de parto em até 18 horas após a rotura das membranas demonstram claramente a influência da indução com misoprostol no encurtamento do tempo decorrido entre esses eventos, também de acordo com os resultados obtidos por OZDEN et al. (2002). No presente estudo, em até 12 horas, 80% das mulheres do grupo com misoprostol desencadearam trabalho de parto, enquanto que apenas 48% do grupo expectante o fizeram. Da mesma forma, até 18 horas, 65,3% das mulheres que receberam misoprostol já tinham tido seus partos, contra apenas 44% do grupo expectante. Esses dados são significativos e sugerem que a abordagem ativa relaciona-se, de fato, com o encurtamento do período de latência e também do tempo de rotura ao parto.

Na proposta de avaliar os resultados neonatais de ambos os grupos, visto a preocupação com os índices que refletem a vitalidade ao nascer e que estão também relacionados ao processo de indução e parturição, e frente à preocupação com os riscos infecciosos na RPM, obtiveram-se resultados neonatais bastante satisfatórios. Os recém-nascidos não apresentaram diferenças entre os grupos em relação ao índice de Apgar e nenhum teve resultado menor que sete ao quinto minuto, além de que a mortalidade foi nula e a morbidade restringiu-se a dois casos cujas hemoculturas foram positivas, sem maiores complicações clínicas. Nenhum recém-nascido foi admitido na UTI neonatal, teve desconforto respiratório, hemorragia cerebral, sepse ou recebeu antibiotecoterapia, e este

resultado é concordante com a literatura atual, em que os resultados perinatais são praticamente isentos de complicações, mesmo em condutas expectantes mais prolongadas, desde que se tenha cuidado para evitar a realização de toque vaginal e que não haja evidência clínica anterior de corioamnionite (SEAWARD et al., 1998; HALLAK e BOTTOMS., 1999; OZDEN et al., 2002).

Quanto ao seguimento materno pós-parto, os resultados foram também extremamente favoráveis em ambos os grupos, sem diferenças entre eles, com mínimas taxas de infecção puerperal, necessidade de antibioticoterapia e outras complicações, resultado esse também concordante com a literatura (SANCHES-RAMOS., 1997). Como já comentado, existe a possibilidade de um sub-registro de complicações puerperais, visto a baixa frequência de retorno à consulta puerperal.

Estudos muito bem conduzidos, com quatro condutas terapêuticas, têm demonstrado resultados que podem ser comparados com os dados obtidos neste estudo, em concordância com a maioria das variáveis. Ao adotar diversas condutas como indução imediata com prostaglandinas ou com ocitocina, conduta expectante seguida da indução com prostaglandinas ou ocitocina e avaliando-se as taxas de infecção neonatal e os índices de parto cesárea, esses autores não encontraram resultados significativamente importantes a ponto de elegerem definitivamente uma melhor conduta (HANNAH et al., 1996), embora um estudo econômico subsequente destas mesmas intervenções tenha concluído que, em termos de custos financeiros, a indução imediata com ocitocina é a menos onerosa (GAFNI et al., 1997), já que o custo da prostaglandina E₂ é elevado. Neste

estudo, porém, os custos hospitalares não devem ter sido muito diferentes nos dois grupos, já que o misoprostol é uma droga economicamente acessível.

O período de latência e o tempo de rotura ao parto, que foram significativamente menores no grupo que recebeu misoprostol, assim como a diminuição das taxas de parto cesárea neste mesmo grupo mostram que, tanto em termos de custos como de benefícios, a indução com misoprostol é uma opção segura, pouco dispendiosa e efetiva na indução do parto na RPM-T. Por outro lado, outra alternativa para a escolha da conduta a ser adotada frente aos casos de RPM-T seria a apresentação das opções para a gestante, para que ela escolhesse, dentre as diversas condutas possíveis, aquela que preferisse (GAFNI et al., 1997).

O presente estudo não pretendeu esclarecer completamente todos os pontos ainda duvidosos e controversos na literatura internacional sobre o melhor manejo nesta situação obstétrica. Entretanto, espera-se que possa contribuir para a realização de futuros estudos de revisão sistemática, onde estes resultados possam ser somados aos de outros autores, em procedimentos de metanálise, para propiciar, com maior poder estatístico, evidências científicas mais fortes que permitam recomendar a melhor opção terapêutica para tais condutas clínicas.

6. Conclusões

1. O período de latência e o tempo entre a rotura de membranas e o parto foram significativamente menores no grupo que recebeu indução imediata com misoprostol. Não houve diferença significativa em relação ao tempo total de internação nos dois grupos.
2. Os índices de complicações da vitalidade fetal, do trabalho de parto e parto foram bastante reduzidos e similares entre os grupos.
3. A incidência de cesárea foi de 20% no grupo de misoprostol e de 30,7% no grupo de conduta expectante, mas esta diferença não mostrou significação estatística. As principais indicações de cesárea foram sofrimento fetal agudo e desproporção céfalo-pélvica.
4. Não houve nenhum caso de Apgar de 5º minuto menor que 7 e o peso neonatal, adequação do peso para a IG, Capurro e tempo de internação foram similares entre os grupos.

5. Não houve nenhum caso de infecção neonatal comprovada clínica e laboratorialmente.
6. Houve apenas 1,3% de infecção materna puerperal no grupo do misoprostol e 1,3% no de conduta expectante.
7. A proporção de gestantes no grupo da conduta expectante que espontaneamente desencadearam trabalho de parto no período de 12 horas após a rotura de membranas foi de 48% e até 24 horas após foi de 72%.

7. Referências Bibliográficas

AKYOL, D.; MUNGAN, T.; UNSAL, A.; YUKSEL, K. Prelabour rupture of the membranes at term – no advantage of delaying induction for 24 hours. ***Aust N Z J Obstet Gynaecol***, 39(3):291-5, 1999.

ALCALAY, M.; HOURVITZ, A.; REICHMAN, B.; LUSKI, A.; QUINT, J.; BARKAI, G. et al. Prelabour rupture of membranes at term: early induction of labour versus expectant management. ***Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol***, 70(2):129-33, 1996.

ALGER, L.S.; PUPKIN, M.J. Etiology of Preterm Premature Rupture of the Membranes. ***Clin Obstet Gynecol***, 29(4):758-70, 1986.

ALTMAN, D.G. *Practical Statistics for Medical Research*. 1 ed. London:1991.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ***Int J Gynaecol Obstet***, 63(1): 75-84, 1998. practice bulletin

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Committee Opinion - Induction of labor with misoprostol. ***Int J Gynecol & Obstet***, 69:77-8, 2000.

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

AQUINO, M.M.A.; MARIANI-NETO, C.; CECATTI, J.G.; PARPINELLI., M.A. Misoprostol ou Ocitocina para Indução de Parto? **Femina**, 30:649-54, 2002.

AQUINO, M.M.A.; CECATTI, J.G. Misoprostol versus oxytocin for labor induction in term and post term pregnancy. Randomized controlled trial. **Sao Paulo Med J**, 121(5): 102-6, 2003

ARMITAGE, P. **Statistical methods in medical research**. London, Blackwell Scientific, 1974.

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

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, 1994.

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

BUTT, K.D.; BENNET, K.A.; CRANE, J.M.; HUTCHENS, D.; YOUNG, D.C. Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. **Obstet Gynecol**, 94 (6):994-9, 1999.

CALLERI, I.; PORCELLI, A.; GALLELLO, D.; TACCANI, C.; SURICO, N. Bacterial vaginosis and premature membrane rupture. Preliminary data. **Minerva Ginecol**, 49 (1-2):19-23, 1997.

CANOVA, I.; CAPUTO, S.; CIARDO, A.; STRAGAPEDE, B. Bacterial vaginosis and pregnancy. *Clin Ter*, 153 (5):343-6, 2002.

CARBONE, B.; GOFFINET, F.; CABROL, D. Vaginal administration prostaglandin E2 in premature rupture membranes at term with an unfavorable cervix. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 25 (8):783-91, 1996.

CAPURRO, H.; KONICHEVIZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. A simplified method diagnosis of gestacional age in the newborn infant. *J Pediatr*, 93:120-24, 1978.

CHUA, S.; ARUKULMARAN, S.; YAP, C.; SELAMAT, N.; RATNAM, S.S. Premature rupture of membranes in nulliparas at term with unfavorable cervixes: a double-blind randomized trial of prostaglandins and placebo. *Obstet Gynecol*, 86 (4 Pt 1):550-4, 1995.

CONWAY, D.L.; PRENDIVILLE, W.J.; MORRIS, A.; SPELLER, D.C.E.; STIRRAT, G.M. Management of spontaneous rupture of the membranes in the absence of labor in primigravid women at term. *Am J Obstet Gynecol*, 150:947-51, 1984.

DECLARAÇÃO DE HELSINKI III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Disponível na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

DOMINGUES SALGADO, C.R.; GOROSTIETA, G.A.; VAZQUEZ, B.S. Induction of labor in patients with premature rupture of membranes in term pregnancy using dinoprostone vs oxytocin. An aleatory study. *Ginecol Obstet Mex*, 67:461-6, 1999.

DUFF, P.; HUFF, R.W.; GIBBS, R. S. Management of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. **Obstet Gynecol**, 63:697-702, 1984.

DUFF, P. Premature rupture of membranes in term patients: induction of labor versus expectant management. **Clin Obstet Gynecol**, 41(4):883-91, 1998.

EGAN, D.; O'HERLIHY, C.O. Expectant management of spontaneous rupture of membranes at term. **Br J Obstet Gynaecol**, 8:243, 1988.

EKMAN-ORDEBERG, G; ULDBJERG, N; ULMSTEN, U. Comparison of intravenous oxytocin and vaginal prostaglandin E2 gel in women with unripe cervixes and premature rupture of the membranes. **Obstet Gynecol**, 66:307-10, 1985.

el-QARMALAWI, A.M.; ELMARDI, A.A.; SADDIK, M.; el-ABDEL HADI, F.; SHAKER, S.M. A comparative randomized study of oral prostaglandin E2 (PGE2) tablets and intravenous oxytocin in induction of labor in patients with premature rupture of membranes before 37 weeks of pregnancy. **Int J Gynaecol Obstet**, 33(2):115-9, 1990.

FATTAH, I. H. A. PG E1 analogue for the induction of midtrimester abortion in cases of intrauterine fetal death. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 76(2):26, 1997.

FAÚNDES, A.; BUGALHO,A.; MACHUNGO,F. Inducción del parto en la rotura prematura de membranas con la prostaglandina sintética misoprostol (E). In: XV CONGRESO LATINOAMERICANO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA, 1996. Asuncion, Paraguai. **Obstetrícia**, 478-86.

FLETCHER, H.; MITCHELL, S.; FREDERIK, J.; SIMEON, D.; BROWN, D.; - Intravaginal Misoprostol versus Dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents . **Obstet Gynecol**, 83:244-7, 1994.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.H. WAGNER, E.H. **Epidemiologia clínica: Elementos essenciais**. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas, 1996.

FISHER, L.D.; VAN BELLE, G. **Biostatistics: a methodology for the health sciences**. New York, John Wiley & Sons, 1993. 991p.

GAFNI, A.; GOEREE, R.; MYHR, T.L.; HANNAH, M.E.; BLACKHOUSE, G.; WILLAN, A.R. et al. Induction of labour versus expectant management for prelabour rupture of the membranes at term: an economic evaluation. TERMPROM Study Group. Term Prelabour Rupture of Membranes. **CMAJ**, 157(11):1519-25, 1997.

GARITE, T.J. Premature rupture of membranes: The enigma of the obstetrician. **Am J Obstet Gynecol**, 151(8):1001-6, 1985.

GOSSELINK, C.A.; EKWO, E.E.; WOOLSON, R.F.; MOAWAD, A.; LONG, C.R. Dietary habits, prepregnancy weight, and weight gain during pregnancy. Risk of preterm rupture of amniotic sac membrane. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 71(6):425-38, 1992.

GRANT, J.M.; SERLE, E.; MAHMOOD, T.; SARMANDAL, P.; CONWAY, D.Y. Management of prelabour rupture of the membranes in term primigravidae: report of a randomized prospective trial. **Br J Obstet Gynaecol**, 99(7):557-62, 1992.

GUNN, G.C.; MISHELL, D.R.; MORTON, D.G. Premature rupture of the fetal membranes. **Am J Obstet Gynecol**, 106(3):469-83, 1970.

HALLAK, M.; BOTTOMS, S.F. Induction of labor in patients with term premature rupture of membranes. Effect on perinatal outcome. **Fetal Diagn Ther**, 14(3):138-42, 1999.

HANNAH, M.E.; OHLSSON, A.; FARINE, D.; HEWSON, S.A.; HODNETT, E.D.; MYHR, T.L. et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. **N Engl J Med**, 334(16):1005-10, 1996.

HAUTH, J. C.; CUNNINGHAM, G.; WHALLEY, P. G. Early labor initiation with oral PG E2 after premature rupture of the membranes at term. **Obstet Gynecol**, 49:523-26, 1976.

HJERTBERG, R.; HAMMARSTROM, M.; MOBERGER, B.; NORDLANDER E.; GRANSTROM, L. Premature rupture of membranes (PROM) at term in nulliparous women with a ripe cervix. A randomized trial of 12 or 24 hours of expectant management. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 75(1):48-53, 1996.

HO, P. C.; NGAI, C. S. W.; LIU, K. L.; WONG, G. C. Y.; LEE, S. W. H. Vaginal administration of misoprostol is more effective than oral administration in termination of second trimester pregnancy. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 76:26, 1997.

HOFFMANN, R.A.; ANTHONY, J.; FAWCUS, S. Oral misoprostol vs placebo in the management of prelabor rupture of membranes at term. **Int J Gynaecol Obstet**, 72(3):215-21, 2001.

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, J. W. C.; DAIKOKU, N. H.; NIEBYL, J. R.; JOHNSON Jr., T. R. B.; KHOUZAMI, V. A.; WITTER, F. R. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. **Obstet Gynecol**, 57:547-56, 1981.

KADANALI, S.; KUÇUKOZKAN, T.; ZOR, N.; KUMTEPE, Y. Comparison of labor induction with misoprostol vs oxytocin/prostaglandin E2 in term pregnancy. ***Int J Gynaecol Obstet***, 55:99-104, 1996.

KAPPY, K. A.; CETRULO, C. L.; KNUPPEL, R. A.; INGARDIA, C. J.; SBARRA, A. J.; SCERBO, J. C.; et al. Premature rupture of the membranes at term: a conservative approach. ***Am J Obstet Gynecol***, 134:655-61, 1979.

KAPPY, K. A.; CETRULO, C. L.; KNUPPEL, R. A. Premature rupture of the membranes at term: a comparison of induced and spontaneous labor. ***J Reprod Med***, 27:29, 1982.

KOVAVISARACH, E.; SERMSAK, P. Risk factors related to premature rupture of membranes in the pregnant women: a case-control study. ***Aust N Z J Obstet Gynaecol***, 49(1):30-2, 2000.

LADFORS, I.; MATTSSON, I.A.; ERIKSSON, M.; MILSON, I. Prevalence and risk factors for prelabor rupture of the membranes (PROM) at or near-term in an urban Swedish population. ***J Perinat Med***, 28(6):491-6, 2000.

LANGE, A.P.; SECHER, N.J.; WESTERGAARD, J.G.; SKOVGARD, I. Prelabor evaluation of inducibility. ***Obstet Gynecol***, 60(2):137-47, 1982.

LANIER, L.R.; SCARBROUGH, R.W.; FILLINGIM, D.W.; BAKER, R.E. Incidence of maternal and fetal complications associated with rupture of the membranes before onset of labor. ***Am J Obst Gynecol***, 93:398-404, 1965.

LUBCHENCO, L. O.; SEARL, D. T.; BRAZIE, J. V. Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age. ***J Pediatr***, 81:814-22, 1972.

MAHMOOD, T.A.; DICK, M.J.; SMITH, N.C.; TEMPLETON, A.A. Role of prostaglandin in the management of prelabour rupture of the membranes at term. **Br J Obstet Gynaecol**, 99(2):112-7, 1992.

MARGOULIES, M.P.; VOTO, L.S.- Misoprostol to induce labor. **Lancet**, 64:339, 1992. [Letter].

MARIANI-NETO, C.; LEÃO, E. J.; BARRETO, E. C. P.; KENJ, G.; AQUINO, M. M. A. A.; TUFFI, V. H. B. - Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. **Rev Paul Med**, 105:326-28, 1987.

MARSHALL, V.A. Management of premature rupture of membranes at or near term. **J Nurse Midwifery**, 38(3):140-5, 1993.

MASSIL, H.Y.; BAKER, A.C.; O'BRIEN, P.M. A comparison of oral prostaglandin E2 tablets with intravenous oxytocin for stimulation of labor after premature rupture of membranes at or near term. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 67(8):703-9, 1988.

MATHIAS, L.; NESTAREZ, J.E.; KANAS, M.; KONDO, A.M.; BRAGA FILHO, J.M.; LIH, C.H. et al. Conduta na rotura prematura das membranas próximo ao termo. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 42:129-32, 1984.

MEIKLE, S.F.; BISSEL, M.E.; FREEDMAN, W.L.; GIBBS, R.S. A retrospective review of the efficacy and safety of prostaglandin E2 with premature rupture of the membranes at term. **Obstet Gynecol**, 80(1):76-9, 1992.

MILLER, J.M.; PASTOREK, J.G. The microbiology of premature rupture of the membranes. **Clin Obstet Gynecol**, 29(4):739-57, 1986.

MOLDIN, P. - On the management of premature rupture of membranes in term pregnancies. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 71:570-71, 1992. [Letter].

MORALES, W.J.; LAZAR, A.J. Expectant management of rupture of membranes at term. **South Med J**, 79(8):955-8, 1986.

MOZURKEWICH, E.L.; WOLF, F.M. Premature rupture of membranes at term: a meta-analysis of three management schemes. **Obstet Gynecol**, 89(6):1035-43, 1997.

MOZURKEWICH, E. Management of premature rupture of membranes at term: an evidence-based approach. **Clin Obstet Gynecol**, 42(4):749-56, 1999.

NATALE, R.; MILNE, J.K.; CAMPBELL, M.K.; POTTS, P.G.; WEBSTER, K.; HALINDA, E. Management of premature rupture of membranes at term: randomized trial. **Am J Obstet Gynecol**, 171(4):396-9, 1994.

NEME, B. Rotura prematura das membranas. **Gin Obst Bras**, 4(2):229-41, 1981.

NGAI, S.W.; CHAN, Y.M.; LAM, S.W.; LAO, T.T. Labour characteristics and uterine activity: misoprostol compared with oxytocin in women at term with prelabour rupture of the membranes. **BJOG**, 107(2):222-7, 2000.

NUUTILA, M.; HALMESMÄKI, E.; TOIVONEN, J.; YLIKORKKALA, O. A comparison between two different doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second-trimester abortion. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 76:26, 1997.

OTTERVANGER, H.P.; KEIRSE, M.J.; SMITH, W.; HOLM, J.P. Controlled comparison of induction versus expectant care for prelabor rupture of membranes at term. **J Perinat Med**, 24(3):237-42, 1996.

OZDEN, S.; DELIKARA, M.N.; AVCI, A.; FICICIOGLU, C. Intravaginal misoprostol vs expectant management in premature rupture of membranes with low Bishop scores at term. **Int J Gynaecol Obstet**, 77(2):109-15, 2002.

PELEG, D. HANNAH, M.E.; HODNETT, E.D.; FOSTER, G.A.; WILLAN, A.R.; FARINE, D. Predictors of cesarean delivery after prelabor rupture of membranes at term. **Obstet Gynecol**, 93(6):1031-5, 1999

PLATZ-CHRISTENSEN, J. J.; ATTERFELDT, P.; HAMBERGER, L.; BERNTSSON, B. M.; ÄSTRÖM, M. Early medical therapeutic abortion - different pharmaceutical options. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 76:26,1997.

POCOCK, J. S. **Clinical trials: A practical approach**. Bath, John Wiley & Sons, 1993. 266 p.

RAY, D.; GARITE, T. Prostaglandin E2 for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. **Am J Obstet Gynecol**; 166(3):836-43, 1992.

RYDSTRÖM, H.; INGEMARSSON, I. No benefit from conservative management in nulliparous women with premature rupture of membranes (PROM) at term. A randomized study. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 70(7-8):543-7, 1991.

RYDSTRÖM, H.; ARULKUMARAM, S.; INGEMARSSON, I.; JOTHI-KUMAR, K.; RATNAM, S.S. Premature rupture of membranes at term. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 65:587-91, 1996.

SANCHEZ-RAMOS, L.; CHEN, A.H.; KAUNITZ, A. M.; GAUDIER, F.L.; DELKE, I. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study. **Obstet Gynecol**, 89(6):909-12, 1997.

SCHUTTE, M.F.; TREFFERS, P.E.; KLOOSTERMAN, G.J.; SOEPATMI, S. Management of premature rupture of membranes: The risk of vaginal examination to the infant. **Am J Obstet Gynecol**, 146:395-400,1983.

SEAWARD, P.G.; HANNAH, M.E.; MYHR, T.L.; FARINE, D.; OHLSSON, A.; WANG, E.E. et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. Premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol**, 179:635-9, 1998.

SILVA, J.L.P.; SABATINO, J.H.; LIMA, R.A. Ruptura prematura de membranas. **J Bras Ginec**, 90(2):83-7, 1980.

SPERLING, L.S.; SCHANTZ, A.L.; WAHLIN, A.; DUUN, S.; JASZCZAK, P.; SCHERLING, B. et al. Management of prelabor rupture of membranes at term. A randomized study. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 72(8):627-32, 1993.

SURITA, F. G. C.; CECATTI, J. G.; PARPINELLI, M.A.; SILVA, J.L.P. Misoprostol versus laminaria for cervical ripening in pregnancies with fetal death. **Rev Cienc Med**, 11(1):11-18, 2002.

TAMSEN, L.; LYRENAS, S.; CNATTINGIUS, S. Premature rupture of membranes- intervention or not. **Gynecol Obstet Invest**, 29(2):128-31, 1990.

TAN, B.P.; HANNAH, M.E. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term (Cochrane Review). **Cochrane Database Syst Rev** 2000a; (2)CD000158.

TAN, B.P.; HANNAH, M.E. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term (Cochrane Review). **Cochrane Database Syst Rev** 2000b; (2)CD000159.

TEDESCO, R.P.; MAIA FILHO, N. L.; CECATTI, J.G.; ANDREONI, R. Comparação entre Conduta Ativa com Ocitocina e Conduta Expectante na Rotura prematura de Membranas em Gestações a Termo. **RBGO**, 20(9):495-501, 1998.

TEDESCO, R.P.; CECATTI, J.G.; MAIA FILHO, N.L. Conduta expectante versus ativa com ocitocina na rotura prematura de membranas a termo. **Rev Ciênc Med, Campinas**, 11(2):93-101, 2002a

TEDESCO, R. P.; CECATTI, J. G.; MAIA FILHO, N. L. Efetividade de Duas Diferentes doses de Misoprostol por Via Vaginal para Preparo Cervical e Indução do Parto. **RBGO**, 24(10):641-6, 2002b.

TEDESCO, R.P. **Efetividade de duas apresentações e duas dosagens do misoprostol por via vaginal, para preparo cervical e indução do parto.** Campinas, 2002. (Tese- Doutorado- Universidade Estadual de Campinas).

TERRAZAS, E.R.; PINTO, A.C. Sepsis Neonatal. In: MARBA, S.T.; MEZZACZPPA FILHO, F. Manual de Neonatologia – UNICAMP. Rio de Janeiro, RevinteR, 1998. p.273-80.

VAN DER WALT, D.; VENTER, P.F. Management of term pregnancy with premature rupture of the membranes and unfavourable cervix. **S Afr Med J**, 75(2):54-6, 1989.

WAGNER, M.; CHIN, V.; PETERS, C. J.; DREXLER, B.; NEWMAN, L. A. - A comparison of early and delayed induction of Labor with spontaneous rupture of membranes at term. **Obstet Gynecol**, 74:93-7, 1989.

WATSON, W.J.; STEVENS, D.; WELTER, S.; DAY, D. Factors predicting successful labor induction. **Obstet Gynecol**, 88(6):990-2, 1996.

WEBB, G.A. Maternal death associated with premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol**, 98:594-601, 1967.

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

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

WING, D.A; PAUL, R.H. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. ***Am J Obstet Gynecol***, 179(1):94-9, 1998.

YODER, P. R.; GIBBS, R. S.; BLANCO, J. D.; CASTANEDA, Y.; CLAIR, P.J. A prospective, controlled study of maternal and perinatal outcome after intra-amniotic infection at term. ***Am J Obstet Gynecol***, 145:695-701, 1983.

ZLATNIK, F.J. Management of premature rupture of membranes at term. ***Obstet Gynecol Clin North Am***, 19(2):353-64, 1992.

8. Bibliografia de Normatizações

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

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 - *Check-list* para admissão de casos ao Estudo de Condutas na RPM-T

Ao admitir a paciente	SIM	NÃO
1. A idade gestacional é ≥ 37 semanas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Há história de perda de líquido ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Comprovou-se o diagnóstico de RPM-T ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Afastou-se antecedente de cirurgias uterinas ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Afastou-se a presença ou suspeita de infecção?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Foi afastada a presença de malformações fetais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. A apresentação é cefálica ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Foi afastada a presença de gemelaridade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Foi afastada a presença de sofrimento fetal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Foi afastada a presença de TP franco?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Foi afastada a presença de condições que impossibilitem misoprostol ou expectante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. A paciente assinou o consentimento pós informado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Se a resposta foi SIM para todas as perguntas anteriores, a mulher é elegível. Proceda à randomização e admissão da gestante. Preencha o Anexo 2.

9.2. Anexo 2 - Ficha de Coleta de dados

Ensaio clínico. Conduta na RPM de termo

Randomização No

Data de admissão __/__/__

Hora de admissão __:__

GRUPO H.C.

Seção 1: Identificação

Iniciais _____

1.1. Idade

1.2. Raça

1.3. Gesta

1.4. Para

1.5. Aborto

Idade gestacional: 1.6. Amenorréia sem dias.

1.7. Ecografia sem dias

1.8. IG Final sem dias

Seção 2: Diagnóstico

2.1. História de perda de líquido SIM (1) NÃO (2)

2.2. Exame especular: líquido em fundo de saco SIM (1) NÃO (2)

2.3. pH vaginal: ácido (1) neutro (2) alcalino (3)

2.4. Cristalização: positiva (1) negativa (2) não realizado (3)

2.5. Células orangiófilas: positiva (1) negativa (2) não realizada (3)

2.6. Avaliação ecográfica de LA: normal (1) diminuído (2) não realizado (3)

2.7. ILA: mm

2.8. RPM dia __/__/__ Hora __:__

Seção 3 - Seguimento:

3.1. Horas de bolsa rota até a admissão:

3.2. Cardiotocografia anteparto (1) reativa (2) não reativa
(3) hipo reativa (4) inconclusivo

Seção 4 : Resultados

4.1. Internação (em dias, até a alta)

Data do parto / ____ / ____ / ____ /

4.2. Tipo de parto: (1) vaginal (2) fórcepe (3) cesárea

4.3. Indicação de cesárea

1. parto vaginal

5. Acid cordão

8. Diabetes

2. S.Fetal

6. Infecção Ovular

9. Outras

3. DCP

7. Hipertensão

4.4. Mecônio (1) sim (2) não

4.5. Hiperestimulação (1) sim (2) não

4.6. Desaceleração intraparto (1) sim (2) não

4.7. Necessidade de suplementação com ocitocina (1) sim (2) não

4.8. Presença de hiperestimulação uterina (1) sim (2) não

4.9. Tempo, em horas, de indução

4.10. Intervalo entre rotura e o parto, em horas

4.11. Uso de ocitocina – dose

4.12. Idade gestacional ao nascimento sem dias

4.13. Peso RN

3.10. Sexo RN

4.14. Apgar1min

3.12. Apgar5min

4.15. Capurro

4.16. Adequação peso do RN à IG: (1) AIG (2) PIG (3) GIG

4.17. O RN foi para: (1) UTI (2) Semi (3) AlojConj

- 4.18. O RN apresentou SDR?: (1) sim (2) não
O RN apresentou: (9=não corresponde)
- 4.19. hemorragia cerebral (1) sim (2) não
- 4.20. infecção com cultura positiva (1) sim (2) não
- 4.21. septicemia (1) sim (2) não
- 4.22. Internação no berçário (em dias)
- 4.23. Internação no Aloj Conjunto (em dias)
- 4.24. Uso de antibioticoterapia (1) sim (2) não
- 4.25. O RN foi a óbito: (1) sim (2) não
- 4.26. Houve infecção materna: (1) sim (2) não
- 4.27. Uso de antibioticoterapia materna (1) sim (2) não

5. Seção 5. Resultados puerperais:

- 5.1 Compareceu à revisão de parto? (1) sim (2) não
- 5.2. Houve infecção materna? (1) sim (2) não
- 5.3 Se sim, tipo e local: _____
- 5.4. Uso de atb materna? (1) sim, profilático (2)sim, terapêutico (3) não
- 5.5. Intercorrências até 15 dias de puerpério? (1) sim (2) não
- 5.6 Se intercorrência puerperal presente, qual? _____

9.3. Anexo 3 - Consentimento pós-informado

Ensaio Clínico. Conduta na RPM-T Misoprostol X Conduta expectante

Pesquisador: Fabiana Krupa / José Guilherme Cecatti
Tel: 3788 9304

Data __/__/__

Nome da paciente: _____ Idade _____ anos

HC _____ RG _____

Endereço: _____

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

- a. Fui informada que apresento uma gravidez com bolsa rota e que essa situação pode apresentar complicações no parto.
- b. Fui informada de que nessa situação existe a possibilidade de algumas complicações como infecção para a mãe e para a criança, dificuldades em iniciar o trabalho de parto e maior chance de parto cesárea.
- c. Fui esclarecida de que ainda não se sabe qual é o melhor tratamento nesses casos.
- d. Sei que serão estudados dois grupos de grávidas nessa situação: um em que se esperará até 24 horas para ver se entram espontaneamente em trabalho de parto e outro que irá para indução de parto com uma substância, o misoprostol, colocado na vagina até no máximo de 4 vezes, o qual apresenta raramente efeitos colaterais como diarreia, apenas quando tomado por boca.
- e. Sei que a escolha da conduta será feita por sorteio e que poderei ficar em qualquer um dos dois grupos.
- f. Sei que posso desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo dos cuidados médicos que vou receber.
- g. Sei que minha participação no estudo não será paga e que os resultados deste estudo serão utilizados apenas cientificamente para ajudar outras grávidas com esse mesmo problema.

Nome da paciente _____

Assinatura da paciente _____

Nome do médico _____

Assinatura do médico _____

9.4. Anexo 4 - Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

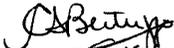
PARECER Nº 059/97 - CEP/FCM

ASSUNTO: Pesquisa: “ MISOPROSTOL VERSUS EXPECTANTE NA ROTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS AO TERMO (RPM-T). ENSAIO
CLÍNICO ”

PESQUISADOR: José Guilherme Cecatti

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar o parecer do Relator, aprova o Projeto de Pesquisa supracitado por estar contemplada a Resolução 196/96.

CEP/FCM, 22/11/2000.


PROFA. DRA. CARMEN SÍLVIA BERTUZZO
VICE-PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM-UNICAMP

9.5. Anexo 5 - Tabela da curva de sobrevivência, tempo em horas e ocorrência do parto

Tempo desde RPM (em horas)	Grupo					
	Misoprostol			Expectante		
	n	%	%A	N	%	%A
0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
2	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
3	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
4	0	0,0	0,0	1	1,3	1,3
5	1	1,3	1,3	0	0,0	1,3
6	3	4,0	5,3	2	2,7	4,0
7	2	2,7	8,0	0	0,0	4,0
8	4	5,3	13,3	1	1,3	5,3
9	3	4,0	17,3	1	1,3	6,7
10	3	4,0	21,3	2	2,7	9,3
11	2	2,7	24,0	2	2,7	12,0
12	7	9,3	33,3	2	2,7	14,7
13	5	6,7	40,0	3	4,0	18,7
14	1	1,3	41,3	3	4,0	22,7
15	6	8,0	49,3	1	1,3	24,0
16	7	9,3	58,7	0	0,0	24,0
17	4	5,3	64,0	4	5,3	29,3
18	1	1,3	65,3	2	2,7	32,0
19	0	0,0	65,3	0	0,0	32,0
20	1	1,3	66,7	0	0,0	32,0
21	0	0,0	66,7	3	4,0	36,0
22	1	1,3	68,0	4	5,3	41,3
23	3	4,0	72,0	0	0,0	41,3
24	1	1,3	73,3	2	2,7	44,0
25	2	2,7	76,0	2	2,7	46,7
26	3	4,0	80,0	3	4,0	50,7
27	1	1,3	81,3	3	4,0	54,7
28	1	1,3	82,7	1	1,3	56,0
29	0	0,0	82,7	1	1,3	57,3
30	1	1,3	84,0	4	5,3	62,7
31	0	0,0	84,0	2	2,7	65,3
32	0	0,0	84,0	2	2,7	68,0
33	2	2,7	86,7	0	0,0	68,0
34	3	4,0	90,7	3	4,0	72,0
35	0	0,0	90,7	2	2,7	74,7
36	1	1,3	92,0	1	1,3	76,0
37	1	1,3	93,3	4	5,3	81,3
38	1	1,3	94,7	2	2,7	84,0
39	0	0,0	94,7	3	4,0	88,0
40	0	0,0	94,7	1	1,3	89,3
41	1	1,3	96,0	0	0,0	89,3
42	0	0,0	96,0	1	1,3	90,7
43	0	0,0	96,0	0	0,0	90,7
44	0	0,0	96,0	0	0,0	90,7
45	0	0,0	96,0	0	0,0	90,7

Tempo desde RPM (em horas)	Grupo					
	Misoprostol			Expectante		
	n	%	%A	N	%	%A
46	1	1,3	97,3	0	0,0	90,7
47	0	0,0	97,3	0	0,0	90,7
48	1	1,3	98,7	0	0,0	90,7
49	0	0,0	98,7	0	0,0	90,7
50	0	0,0	98,7	1	1,3	92,0
51	0	0,0	98,7	1	1,3	93,3
52	0	0,0	98,7	1	1,3	94,7
53	0	0,0	98,7	0	0,0	94,7
54	0	0,0	98,7	0	0,0	94,7
55	0	0,0	98,7	0	0,0	94,7
56	0	0,0	98,7	1	1,3	96,0
57	1	1,3	100,0	0	0,0	96,0
58	0	0,0	100,0	0	0,0	96,0
59	0	0,0	100,0	0	0,0	96,0
60	0	0,0	100,0	0	0,0	96,0
61	0	0,0	100,0	1	1,3	97,3
62	0	0,0	100,0	0	0,0	97,3
63	0	0,0	100,0	0	0,0	97,3
64	0	0,0	100,0	0	0,0	97,3
65	0	0,0	100,0	0	0,0	97,3
66	0	0,0	100,0	0	0,0	97,3
67	0	0,0	100,0	0	0,0	97,3
68	0	0,0	100,0	0	0,0	97,3
69	0	0,0	100,0	1	1,3	98,7
70	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
71	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
72	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
73	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
74	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
75	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
76	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
77	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
78	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
79	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
80	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
81	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
82	0	0,0	100,0	0	0,0	98,7
83	0	0,0	100,0	1	1,3	100,0
Total	75	100,0	-	75	100,0	-