



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO-INFANTIL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA

FRANCISCO CARLOS NOGUEIRA ARCANJO

**O USO DO MISOPROSTOL RETAL PARA INDUÇÃO DO PARTO EM
GESTANTES COM RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS:
ENSAIO CLÍNICO FASE II**

FORTALEZA

2005

FRANCISCO CARLOS NOGUEIRA ARCANJO

**USO DO MISOPROSTOL RETAL PARA INDUÇÃO DO PARTO EM
GESTANTES COM RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS:
ENSAIO CLÍNICO FASE II**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Júnior

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Melania Maria Ramos Amorim

FORTALEZA

2005

A698u Arcanjo, Francisco Carlos Nogueira

Uso do misoprostol retal para indução do parto em gestantes com ruptura prematura das membranas: ensaio clínico fase II / Francisco Carlos Nogueira Arcanjo. - Fortaleza, 2005.
67 f.; il.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Júnior

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2005.

1. Misoprostol. 2. Reto. 3. Prostaglandinas. 4. Trabalho de parto. I. Alencar Júnior, Carlos Augusto (Orient.). II. Título.

CDD 618.4

FRANCISCO CARLOS NOGUEIRA ARCANJO

**USO DO MISOPROSTOL RETAL PARA INDUÇÃO DO PARTO EM
GESTANTES COM RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS:
ENSAIO CLÍNICO FASE II**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Júnior - Orientador
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Francisco Herlânio Costa Carvalho
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dr^a. Zenilda Vieira Bruno
Universidade Federal do Ceará - UFC

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

José Guilherme Cecatti

AGRADECIMENTOS

Papai e Mamãe para vocês, o meu maior obrigado, por terem me ensinado os valores morais que me norteiam; a meus filhos, Diego, Samille e Ravena, agradeço não só por me perpetuarem, mas por serem a minha esperança de vida.

Edson Lucena e Francisco das Chagas Medeiros, meu reconhecimento, por me ajudarem como amigos e como mestres. Ao Prof. Carlos Augusto Alencar Júnior o meu agradecimento, por ensinar-me como fazer e por mostrar-me como aprender.

Um obrigado, mais do que muito, a você Prof^a. Dr^a. Melânia Maria Ramos Amorim, por ter descoberto a importância do uso do misoprostol via retal na amniorrexe prematura; o mérito é todo seu.

Finalmente tenho o prazer de falar em você Alita, obrigado por ter participado ativamente deste projeto com idéias, ensinamentos e sobretudo por me oferecer uma nova chance de ser feliz.

RESUMO

Objetivos: Avaliar se o misoprostol por via retal constitui um método efetivo para indução do parto em gestantes com ruptura prematura das membranas a termo.

Métodos: Realizou-se um estudo, incluindo 70 gestantes com ruptura prematura das membranas entre 37 e 41 semanas, feto vivo e único, em apresentação cefálica, escore de Bishop < 6 e sem contrações de trabalho de parto. Todas receberam misoprostol retal (50mcg) até deflagração do trabalho de parto. Analisaram-se desfechos diversos como intervalo entre indução e início do trabalho de parto, entre indução e parto, incidência de taquissistolia, tipo de parto, incidência de corioamnionite e resultados neonatais.

Resultados: Os intervalos (média \pm desvio padrão) entre indução e início das contrações e entre indução e parto foram de, respectivamente, $286,5 \pm 154,6$ min e $661,4 \pm 290,4$ min. Observou-se uma frequência de 11,4% de taquissistolia. 77,1% das pacientes evoluíram para parto vaginal. Diagnosticou-se corioamnionite em 8,6% dos casos. A mediana dos escores de Apgar foi de 8 e 9 no primeiro e quinto minutos, respectivamente. Houve um caso de Apgar < 7 no quinto minuto. Sepses foi constatada em 10% dos recém-nascidos.

Conclusões: A indução do parto com misoprostol retal foi efetiva em pacientes com ruptura prematura das membranas, constatando-se 77,1% de partos vaginais e uma baixa frequência de corioamnionite. Estes achados precisam ser confirmados em grandes ensaios clínicos controlados.

Palavras-chave: Misoprostol; Reto; Prostaglandinas; Trabalho de parto.

ABSTRACT

Objectives: To investigate whether rectally administered misoprostol is an effective method for induction of labor in patients with ruptured membranes at term. **Methods:** A trial was conducted, enrolling 70 women with alive, singleton cephalic fetus and ruptured membranes between 37 and 41 weeks of pregnancy, with Bishop score less than 6 and without evidence of labor. They received rectal misoprostol (50mcg) every 4 hours until active labor was diagnosed. Outcomes included time from induction to labor and induction to delivery, incidence of tachysystole, mode of delivery, incidence of chorioamnionitis and neonatal outcome. **Results:** The mean (\pm SD) induction-to-labor and induction-to-delivery interval were 286.5 ± 154.6 minutes and 661.4 ± 290.4 minutes, respectively. The frequency of tachysystole was 11.4%. 77.1% of patients achieved vaginal delivery. Chorioamnionitis was diagnosed in 8.6% of patients. Median Apgar score at 1st and 5th minutes were 8 and 9 respectively. There was one case of Apgar < 7 at 5st minute. Neonatal sepsis occurred in 10% of neonates. **Conclusions:** Induction of labor with rectal misoprostol in the setting of premature rupture of membranes was effective, with 77.1% of vaginal deliveries and a low rate of chorioamnionitis. These findings must be confirmed in large randomized controlled trials.

Key-words: Misoprostol; Rectum; Prostaglandins; Labor obstetric.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	- American College of Obstetricians and Gynecologists
bpm	- Batimentos por minuto
cm	- Centímetros
CPAP	- Continuous Positive Airway Pressure
DP	- Desvio Padrão
DUM	- Data da Última Menstruação
FCF	- Frequência Cardio-Fetal
FDA	- Food and Drugs Administration
g	- Gramas
h	- Horas
IMIP	- Instituto Materno-Infantil de Pernambuco
IC	- Intervalo de Confiança
MEAC	- Maternidade Escola Assis Chateaubriand
LA	- Líquido Amniótico
mcg	- Micrograma
min	- Minutos
O ₂	- Oxigênio
OR	- Odds Ratio
RCOG	- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RN	- Recém-Nascido
RNs	- Recém-Nascidos
RR	- Risco Relativo
TBR	- Tempo de Bolsa Rôta
TP	- Trabalho de Parto
UFC	- Universidade Federal do Ceará
UI	- Unidade Internacional
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	24
2.1	Geral	24
2.2	Específicos	24
3	MATERIAL E MÉTODOS	25
3.1	Local de estudo	25
3.2	Desenho do estudo	25
3.3	População estudada	25
3.4	Tamanho da amostra	26
3.5	Crítérios e procedimentos para seleção dos sujeitos	26
3.5.1	Crítérios de inclusão.....	26
3.5.2	Crítérios de exclusão.....	27
3.5.3	Procedimento para seleção das pacientes.....	27
3.6	Procedimento adotados para preparação e administração do Misoprostol	28
3.7	Variáveis pesquisadas	28
3.8	Definição de termos e variáveis pesquisadas	30
3.9	Técnicas, Testes e Exames	32
3.10	Acompanhamento dos sujeitos	33
3.11	Crítérios para descontinuação do uso ou do estudo	34

3.12	Procedimentos para a coleta de dados.....	34
3.12.1	Instrumento de coleta.....	34
3.12.2	Controle da qualidade das informações.....	34
3.12.3	Treinamento.....	34
4	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	35
4.1	Processamento dos dados.....	35
4.2	Análise dos dados.....	36
5	RESULTADOS.....	37
6	DISCUSSÃO.....	46
7	CONCLUSÕES.....	52
8	ASPECTOS ÉTICOS.....	53
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
10	BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	62
	APÊNDICES.....	63

LISTA DE FIGURAS

- 1 Porcentagem acumulada de partos em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração do misoprostol retal, em função do tempo (horas)..... 42

LISTA DE TABELAS

1	Características biológicas e obstétricas das pacientes com Ruptura Prematura das Membranas, submetidas a indução do parto com 50mcg misoprostol Retal Recife-Fortaleza-Sobral, 2003	37
2	Características do escore de Bishop e do tempo de bolsa rôtã na admissão das pacientes com Ruptura Prematura das Membranas submetidas a indução do parto com doses de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.....	38
3	Evolução do trabalho de parto em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de doses de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003,.....	39
4	Distribuição de freqüência dos distúrbios da contratilidade uterina, alterações da freqüência cardíaca e eliminação de mecônio em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de dose de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.....	40
5	Distribuição de freqüência quanto ao tipo de parto em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.....	41
6	Distribuição de freqüência dos efeitos colaterais e complicações intra-parto em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.....	43
7	Desfechos neonatais em pacientes com Amniorrexe Prematura submetidas a indução do parto com 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.....	44
8	Distribuição de freqüência das complicações neonatais em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas, submetidas a indução do parto com 50mcg de misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.....	45

1 INTRODUÇÃO

O FÁRMACO MISOPROSTOL

O misoprostol tem a forma racêmica do metil (11a, 13E)-11, 16-dihidroxi-16-metil-9-oxoprost-13-enoato(1), $C_{22}H_{38}O_5$, é insolúvel em água sendo um análogo da prostaglandina E1. A avaliação do produto comercial é de um duplo racemato de dois diaesteróisômeros, contendo quatro esteroisômeros preparados em uma matriz de hidróxi-propil-metil-celulose, sendo rapidamente transformado no composto ativo ácido misoprostóico. É excretado em grande quantidade pela urina, como metabolito inativo, sendo ligado à albumina em 85%. Tem uma meia vida de aproximadamente trinta minutos, quando administrado pela via oral (DAVIES; LONGSTRETH; JAMALI, 2001).

Esta prostaglandina sintética foi denominada em sua fase experimental de cs-29333, com peso molecular de 382.54 e uma fórmula empírica $C_{22}H_{38}O_5$, sendo estabilizada em uma dispersão de 1:100 em hidróxi-propil-metil-celulose (KARIN, 1987).

Estudos realizados em modelos experimentais e voluntários sadios identificaram uma eliminação bifásica: a primeira fase, chamada rápida, com meia vida de três horas em cães, quatro horas em macacos e 1,5h em humanos; e uma segunda fase, ou fase lenta, com uma duração de 144 a 177 horas no homem. Após dose de 200 mcg em voluntários sadios, 90% da droga foi excretada em oito horas; 64% eliminada via renal e 15% por via fecal (SCHOENHARD; OPPERMANN; KOHN, 1985).

Estudos farmacocinéticos têm demonstrado que a absorção e eliminação do misoprostol pelo organismo diferem bastante quando a droga é administrada por via oral, vaginal, sublingual e retal (BYGDEMAN, 2003; KHAN; EL-REFAEY, 2003; ZIEMAN *et al*, 1997).

Após uso do misoprostol via oral, notou-se ápice no nível sérico em 20 a 30 minutos, ocorrendo a seguir uma descida rápida, com só 20% da droga após 80 minutos e restando apenas níveis detectáveis após quatro horas da ingestão (WING; HAM; PAUL, 1999). Na administração vaginal o pico máximo no soro detectou-se 40 a 60 minutos mais tarde, mantendo-se estável com pequeno declínio até duas horas da aplicação (ZIEMAN *et al*, 1997). A diminuição dos níveis séricos é lenta, pelo menos até 4 horas após administração, quando se detectam níveis em torno de 60 a 70% do pico máximo. Desta forma, a área abaixo da curva dos níveis séricos de prostaglandina é cerca de três vezes maior quando a droga é administrada por via vaginal que por oral, o que justifica a observação clínica de que são necessárias doses duas a quatro vezes maiores por via oral que por vaginal para se conseguir o mesmo efeito. Assim, a dose de misoprostol oral deve ser administrada com intervalos menores, para obtenção de efeito semelhante ao observado por via vaginal (WING; HAM; PAUL, 1999; TOPPOZADA *et al*, 1997). A via retal, usada unicamente no terceiro período do parto, foi recentemente avaliada seu nível sérico, a sua eficácia e efeitos adversos, mostrando a possibilidade de aumento da dose, conseqüentemente melhorando a ação da droga sem aumentar os sinais deletérios (KHAN; EL-REFAEY, 2003).

Inicialmente aprovada pelo FDA para prevenção e tratamento de úlcera péptica em pacientes que tomavam antiinflamatório não esteróide, é hoje uma importante droga na indução do parto, no abortamento e na hemorragia pós-parto; em contraste com outras prostaglandinas não requer refrigeração, ou administração parenteral, sendo muito econômica (GOLDBERG; WING, 2003).

As prostaglandinas atuam no apagamento da cérvix modificando as substâncias extracelulares da mesma e aumentando a atividade da enzima colagenase, que catalisa a hidrólise do colágeno. Elas causam um aumento nos níveis da elastase, sulfato de dermatan e ácido hialurônico. O relaxamento do músculo liso cervical facilita a dilatação do colo uterino. As prostaglandinas favorecem ainda, o aumento de cálcio intracelular causando contração no músculo miometrial (WITTER, 2000; ARIAS, 2000).

Além do efeito protetor gastro-intestinal do misoprostol e sua atividade no

apagamento e dilatação da cérvix ele regula várias cascatas imunológicas, sendo estudado em transplante renal, melhorando a função renal no rim transplantado (KIM; KWAK, 1996). Avaliado em suas propriedades de dilatação brônquica (MARCISZ *et al.*, 1992), e no uso tópico em úlceras por terapia de radiação, ele tem se mostrado bastante promissor (MCKEE; WINGROVE, 1994 apud DAVIES; LONGSTRETH; JAMALI, 2001).

O misoprostol, com o nome comercial de Cytotec[®], droga desenvolvida pela G.D. Searley & Company, foi autorizado para o uso no Brasil, em 1986, para tratar úlcera gástrica e duodenal. Em 1988, a Biolab, laboratório brasileiro, começou a comercializar a droga. O Cytotec[®] é aprovado para tratamento de úlcera gástrica em 72 países.

Embora não previsto inicialmente como parte de suas indicações, o misoprostol logo ganhou popularidade em Obstetrícia, descrevendo-se inicialmente o uso para interrupção das gestações de primeiro trimestre, já em 1986 (HERTING; NISSEN, 1986), e, logo em seguida, para interrupção da gravidez com feto morto (MARIANI NETO *et al.*, 1987). Somente na década de noventa surgiram os primeiros ensaios clínicos com uso do misoprostol na indução do parto com feto vivo (GOLDBERG; WING, 2003), sendo Margulies, Perez e Voto (1992) os pioneiros.

A INDUÇÃO DO PARTO E O MISOPROSTOL

A indução do parto é uma estimulação das contrações uterinas antes do início espontâneo do trabalho de parto. É hoje um dos procedimentos obstétricos mais comuns nos EUA (VENTURA *et al.*, 2001), entre 1990 e 1998, duplicou seu uso de 10 para 20% (ZHANG; YANCEY; HAENDERSON, 2002). Razões para este incremento incluem desde o desejo de um período conveniente para o parto até a existência de riscos ao feto e à mãe na persistência da gravidez (RAYBURN; ZHANG, 2002).

Os métodos de indução de trabalho de parto também mudaram, para

melhor, com a introdução das prostaglandinas E2 e E1 (misoprostol); em 1980, basicamente, quase todas as induções eram feitas com ocitocina intravenosa. De 1993 a 1995, 67% utilizavam o hormônio da hipófise posterior. O misoprostol foi usado inicialmente em 1990, sendo já utilizado em 26% de todas as induções de trabalho de parto a termo nos Estados Unidos (YAWN *et al.*, 2001).

As condições da cérvix influenciam o sucesso da indução do trabalho de parto, por essa razão deve-se avaliá-la. O escore de Bishop baseia-se na altura da apresentação e nas seguintes características da cérvix: dilatação, apagamento, consistência e posição (BISHOP, 1964). Escore cervical baixo está associado à falha de indução, trabalho de parto prolongado e alta frequência de parto abdominal (ARULKUMARAM *et al.*, 1985).

Desde a publicação de Margulies, Perez e Voto (1992), no *Lancet*, e o de Sanchez-Ramos *et al.* (1993), no *American Clinic*, sobre o uso do misoprostol para apagamento da cérvix e indução de parto, houve um grande interesse sobre este agente. Isto refletiu em numerosos trabalhos na literatura, comparando a administração de misoprostol intravaginal com outras prostaglandinas, ocitocina e placebo para uso em obstetrícia (SANCHEZ-RAMOS *et al.*, 1996).

Os ensaios clínicos publicados têm demonstrado que o misoprostol é um efetivo agente para apagamento cervical e indução do trabalho de parto em pacientes a termo. Ambos, oral e vaginal, são efetivos. A variabilidade das dosagens: alta (200mcg) e baixa (12,5mcg) e as vias de administração têm sido exaustivamente estudadas na literatura; a incidência de taquissístolia e síndrome de hiperestimulação estão intimamente relacionadas com a dose de misoprostol utilizada (BLANCHESTTE; NAYAK; ERASMUS, 1999; TEDESCO; CECATTI; MAIA FILHO, 2002).

Wing, Trans e Paul (2002), mostraram que a paridade, dilatação cervical e idade gestacional foram fatores preditores de sucesso de apagamento da cérvix e indução do trabalho de parto com misoprostol administrado intravaginal. Em nosso meio, Sampaio (2003) observou que os fatores mais fortemente associados com ocorrência de parto vaginal após indução com misoprostol vaginal foram a paridade

(um ou mais partos anteriores) e o escore de Bishop (maior ou igual a quatro).

Taquicardia fetal e taquissistolia foram fatores preditores de resultados adversos associados ao uso do misoprostol transvaginal para indução do trabalho de parto encontrados em 720 grávidas que receberam 50mcg de misoprostol de 4 em 4 horas no máximo três doses. Os fatores adversos foram definidos como morte neonatal, acidemia no feto e emergência de cesárea por sofrimento fetal (MUTLU; CALISKAN; HABERAL, 2003).

Avaliando oito ensaios clínicos que incluíram quase mil mulheres Sanchez-Ramos *et al.* (1997a) mostrou nesta metanálise alta incidência de parto vaginal com 24 horas do início do misoprostol (OR=2,64; IC 95% = 1,87-3,71) e curto intervalo de tempo, aproximadamente 4,5 horas (IC 95% = 3,5-5,7), quando comparado com o grupo controle. A análise dos resultados com dose de 50mcg comparado com 25mcg revelou alta incidência de sucesso da indução, ou seja, parto vaginal com 24h com o uso de 50mcg e com um curto período da indução ao parto de aproximadamente cinco horas. Contudo, a incidência de taquissistolia foi marcadamente mais alta no grupo tratado com dose de 50mcg (36,8%) quando comparado com o grupo tratado com 25mcg (17,4%). Não existiram diferenças, detectadas, no tipo de parto ou nos resultados fetais e neonatais entre os dois regimes de tratamento.

Posteriormente, Farah *et al.* (1997) compararam 25mcg e 50mcg de misoprostol intravaginal dado a cada três horas, concluindo que, embora a média de tempo da indução ao parto tenha sido mais curta no grupo tratado com 50mcg (13,7h x 16,2h), a incidência de taquissistolia uterina foi duas vezes maior no grupo de alta dose (32,8% x 15,6%), com elevada incidência de neonatos com pH de cordão umbilical menor que 7,16 (13,0% x 6,8%). Os autores concluíram que a administração de 25mcg de misoprostol intravaginal, a cada três horas, parece ser a escolha mais prudente.

A maioria dos ensaios clínicos publicados usou misoprostol por via vaginal, porém, a eficácia de diferentes vias tem sido comparada em alguns estudos. Wing, Ham e Paul (1999), mostraram que administração oral de 50mcg de

misoprostol, a cada quatro horas, foi menos efetiva que 25mcg intravaginal, a cada quatro horas; resultando em aumento de quase seis horas no intervalo do início do tratamento ao parto. Achados similares foram encontrados por Bennett *et al.* (1998), comparando a administração de 50mcg de misoprostol vaginal e oral, a cada quatro horas. As grávidas que receberam a medicação oral tiveram um tempo significativamente maior de indução (1072 ± 593 min x 846 ± 385 min, $p=0,04$).

Recentemente, Shetty *et al.* (2003) compararam a eficácia de 25mcg de misoprostol vaginal com 100mcg de misoprostol oral para indução do trabalho de parto em gravidez a termo. Não houve diferença no tipo de parto e hiperestimulação uterina e nos resultados neonatais. Observaram, entretanto, que mais mulheres no grupo oral receberam ocitocina (68,6% x 44%, RR = 1,6; IC 95% = 1,1-2,2) e o intervalo de indução do parto foi mais curto no grupo vaginal, concluindo que o misoprostol vaginal, atualmente é recomendado na dose de 25mcg, sendo mais eficaz que na dose de 100mcg quando administrada via oral.

As diferenças de farmacocinética entre ambas as vias podem explicar esses resultados (ARONSSON; BYGDEMAN; GEMZELL-DANIELOSSON, 2004; BYGDEMAN, 2003).

Nesse sentido, alguns autores utilizaram esquemas posológicos diversos para minimizar eventuais diferenças decorrentes do perfil farmacocinético do misoprostol por via vaginal e oral.

Moodley; Venkatachalam e Songca (2003) usaram misoprostol oral 20mcg de duas em duas horas no máximo quatro doses, comparando com misoprostol 25mcg via vaginal, tendo o grupo controle recebido dinoprostone 1g em fundo de saco vaginal posterior, repetindo a cada seis horas, no máximo três doses; obtendo como resultado a não diferença significativa no parto vaginal com 24 horas nos grupos. Houve elevada incidência de hiperestimulação no grupo do misoprostol vaginal (21,4%), enquanto que nos outros dois grupos do misoprostol oral e do dinoprostone a incidência foi de 16,5% e 8,9%, respectivamente.

Somente no ano de 2000 um boletim técnico do *American College of*

Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2000) fez uma revisão das várias evidências ao uso do misoprostol para a indução na gravidez. Concluiu-se que estas eram suficientes, na maioria das vezes, para recomendar sua utilização. Em abril de 2002, finalmente, a droga foi liberada pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para uso em obstetrícia.

A efetividade do misoprostol em relação aos outros métodos tornou-se evidente com a revisão sistemática de 2003 da *Cochrane Library* (HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003) onde foram selecionados 62 artigos que utilizaram o misoprostol vaginal para indução do parto em feto vivo. Comparado com placebo, o misoprostol foi associado com melhora do amadurecimento cervical, reduzindo o risco de cérvix desfavorável depois de 12 a 24 horas (RR = 0,09; IC 95% = 0,03-0,24). O uso de misoprostol também se associou com redução da necessidade da utilização de ocitocina (RR = 0,52; IC 95% = 0,41-0,68) e associado com a redução na falha de parto vaginal com 24 horas da indução (RR = 0,36; IC 95% = 0,19-0,68). Entretanto, evidenciou-se maior frequência de taquissístolia quando se utilizou o misoprostol (RR = 10,11; IC 95% = 1,91-53,6).

Quando comparado com prostaglandina E2, prostaglandina E2 intracervical e ocitocina, o misoprostol esteve associado com maior possibilidade de que o parto acontecesse nas primeiras 24 horas, maior frequência de taquissístolia, menor necessidade da utilização de ocitocina e de colo imaturo após 12 a 24 horas (HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003).

A conclusão desta revisão sistemática foi que o misoprostol é mais efetivo que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto. Entretanto, os revisores não conseguiram definir qual a melhor dosagem e a melhor via de administração do misoprostol. Preocupados com o risco de hiperestimulação, propuseram que não sejam utilizadas doses maiores que 25mcg; com intervalos de pelo menos quatro horas, para indução do parto com feto vivo (HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003).

RUPTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS E O MISOPROSTOL

A ruptura prematura das membranas ocorre em aproximadamente 10% das gestações a termo, associando-se ao aumento do risco de infecção materna e perinatal, à medida que aumenta o tempo transcorrido entre a ruptura das membranas e o parto (HANNAH *et al.*, 1996). Desta forma, a conduta atualmente preconizada para gestações a termo recomenda a indução do parto se o trabalho de parto não se inicia espontaneamente logo depois da amniorrexe (NATALE *et al.*, 1994; MOZURKEWICH; WOLF, 1997; ACOG, 1998).

Entretanto, como as condições cervicais são freqüentemente desfavoráveis nestas pacientes, a indução com ocitocina pode ser falha, sobrelevando as taxas de operação cesariana. Métodos que propiciem o preparo cervical são, portanto, mais indicados, como o misoprostol e as prostaglandinas, associando-se com maior probabilidade de indução bem sucedida e redução significativa da duração do trabalho de parto (NGAI *et al.*, 2000).

O uso do misoprostol em pacientes com amniorrexe prematura também foi estudado em diversos ensaios clínicos, avaliando tanto a via oral como a vaginal, em posologias variando de 25mcg até 100mcg (ÖZDEN *et al.*, 2002; FROHN; SIMMONS; CARLAN, 2002). Em um estudo não-cego, comparando o uso do misoprostol intravaginal com a conduta expectante em casos de ruptura prematura das membranas a termo, Özden *et al.* (2002) descreveram no grupo das pacientes que receberam misoprostol, um intervalo significativamente menor até o parto, menor necessidade de uso da ocitocina e desfechos neonatais semelhantes. No estudo de Shetty *et al.* (2002), observou-se também uma taxa mais elevada de partos vaginais dentro de 24 horas entre as pacientes que receberam misoprostol oral (72%) em relação às pacientes mantidas em conduta expectante (26,9%), além do que, o grau de satisfação com a conduta adotada foi significativamente maior no grupo do misoprostol. Dois estudos controlados compararam misoprostol oral com placebo, encontrando resultados semelhantes (HOFFMANN; ANTHONY; FAWCUS, 2001; LO *et al.*, 2003).

Ensaio clínico randomizado comparando o uso do misoprostol oral

(NGAI *et al.*, 2000) ou vaginal (SANCHEZ-RAMOS; DELKE, 1999; WING; PAUL, 1998; FROHN; SIMMONS; CARLAN, 2002) com ocitocina ou gel de prostaglandina (dinoprostone) em pacientes com bolsa róta foram também publicados, demonstrando um menor intervalo até o parto nos casos submetidos à indução com misoprostol e, em geral, uma maior proporção de partos vaginais em 12 ou 24 horas. A maioria destes estudos evidenciou maior freqüência de taquissístolia em pacientes que receberam misoprostol, embora esta não tenha se associado a complicações maternas e perinatais. Por outro lado, no estudo de Wing e Paul (1998), não houve diferença significativa entre misoprostol vaginal (25mcg) e ocitocina quanto ao intervalo até o parto, proporção de partos vaginais, freqüência de taquissístolia e de corioamnionite.

Uma preocupação com o uso do misoprostol por via vaginal nos casos de ruptura prematura das membranas é o risco teórico de infecção ascendente durante a aplicação dos comprimidos, podendo aumentar as taxas de corioamnionite e sepsis neonatal. Este risco não tem sido adequadamente avaliado nos estudos em pacientes com amniorrexe. Na maioria destes estudos, não se determinou a freqüência de infecção materna e neonatal, além do que o poder da amostra era insuficiente para evidenciar eventuais diferenças (ÖZDEN *et al.*, 2002; FROHN; SIMMONS; CARLAN, 2002). Os desfechos primários estudados incluíram, em geral, o intervalo até o parto e o percentual de partos vaginais em 24 horas. Wing e Paul (1998) encontraram uma freqüência semelhante de corioamnionite quando compararam misoprostol vaginal e ocitocina (28,6% e 26%, respectivamente). Além disso, nenhum estudo comparou misoprostol oral e vaginal em pacientes com amniorrexe. Entretanto, uma revisão sistemática comparando prostaglandina vaginal com ocitocina para indução do parto na presença de ruptura prematura das membranas a termo evidenciou maior risco de corioamnionite nas mulheres que receberam prostaglandina (TAN; HANNAH, 2000). No estudo do TermPROM, Hannah *et al.* (1996) também observaram uma taxa de corioamnionite mais elevada associada ao uso da prostaglandina vaginal em relação a ocitocina.

Nos últimos anos, a utilização do misoprostol por via retal tem sido proposta para prevenção ou tratamento de hipotonia uterina e hemorragia pós-parto (VILLAR *et al.*, 2002; MOUSA; ALFIREVIC, 2003). Um estudo de farmacocinética

publicado recentemente evidenciou um melhor perfil farmacocinético do misoprostol retal em relação ao oral, com menor pico sérico, porém maior duração da concentração máxima, o que resultou em uma maior área sob a curva até 240 minutos (KHAN; EL-REFAEY, 2003). Entretanto, até onde chega nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou a possibilidade de uso do misoprostol retal para indução do parto.

Em revisão da literatura incluindo os bancos de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, além de pesquisa na COCHRANE, utilizando os termos “misoprostol” AND “rectal” AND “labor”, não se identificaram estudos observacionais ou ensaios clínicos, avaliando a administração retal do misoprostol para indução do trabalho de parto. No Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane também não se encontrou referência a esta indicação que, a nosso ver, teria especial interesse nos casos de ruptura prematura das membranas para minimizar os riscos de infecções decorrentes da manipulação vaginal.

Desta forma, considerando apenas a existência da publicação de 32 casos de gestantes com bolsa róta induzidas com misoprostol retal no início do nosso projeto (ARCANJO *et al.*, 2003), realizamos um estudo com o objetivo de determinar a efetividade deste esquema em pacientes com ruptura prematura das membranas, para definir a viabilidade de um ensaio clínico randomizado (fase III).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

2.1.1 Determinar a efetividade do misoprostol retal (50mcg) para indução do parto em gestantes com ruptura prematura das membranas a termo.

2.2 Específicos

2.2.1 Descrever as características: cronológicas (idade) e obstétricas (paridade, idade gestacional, tempo de bolsa róta (TBR) e escore de Bishop).

2.2.2 Determinar o número de doses administradas, o tempo necessário para desencadeamento do trabalho de parto (tempo transcorrido entre início da indução e deflagração do trabalho de parto) e a frequência de falha da indução.

2.2.3 Determinar a frequência de taquissístolia e síndrome de hiperestimulação.

2.2.4 Determinar a frequência de parto abdominal.

2.2.5 Determinar a frequência de corioamnionite, distensão segmentar, hipotonia uterina pós-parto e efeitos colaterais maternos (náuseas, vômitos, diarreia).

2.2.6 Determinar a frequência de eliminação de mecônio e os desfechos perinatais: escores de Apgar, necessidade de reanimação neonatal, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), oxigenoterapia, sepse neonatal e óbito perinatal.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local de estudo

O estudo foi desenvolvido no Ceará, na Maternidade Sant' Ana da Santa Casa de Sobral e na Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (MEAC-UFC), em Fortaleza, e em Pernambuco, no Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP), em Recife.

Funcionando como hospitais-escola, recebem estudantes oriundos dos cursos de Medicina, são referências para assistência integral à saúde materno-infantil, não apenas para a região metropolitana de Sobral, Fortaleza e Recife, como para cidades do interior dos estados e mesmo de outros estados nordestinos.

3.2 Desenho do estudo

Realizou-se um ensaio clínico fase II, uma investigação clínica do efeito do tratamento, com o misoprostol via retal na indução do parto em pacientes com ruptura prematura das membranas.

Foi um estudo, de eficácia e segurança da droga, ainda que em pequena escala, com monitoramento cuidadoso de cada paciente.

3.3 População estudada

Envolveram-se no ensaio clínico, gestantes internadas nas enfermarias de patologia obstétrica da Maternidade da Santa Casa de Sobral, Maternidade Escola Assis Chateaubriand e Instituto Materno-Infantil de Pernambuco, com ruptura

prematura das membranas a termo e indicação de antecipação eletiva do parto através da indução.

3.4 Tamanho da amostra

Para cálculo do tamanho da amostra utilizou-se o programa estatístico EPI-INFO, através do "STATCALC CALCULATOR". Utilizando população de 7200 pacientes, que representavam o número de partos ocorridos na MEAC-UFC no ano de 2003/2004, esperando uma taxa global de cesárea em torno de 35% e considerando aceitável uma redução de 50% da taxa de cesárea na enfermaria de patologia obstétrica, adotando-se erro alfa de 5% e erro beta de 20%, obteve-se o número de 61 gestantes, contudo utilizamos 70 gestantes. Como todas as mulheres foram acompanhadas até o desfecho não se realizou cálculo de perdas.

3.5 Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos

3.5.1 Critérios de inclusão

- Gestantes com diagnóstico de ruptura prematura das membranas entre 37 a 41 semanas.

- Escore de Bishop desfavorável (< 6).

- Feto vivo e único com boa vitalidade.

- Apresentação cefálica de vértice.

- Ausência de contrações uterinas características de trabalho de parto.

3.5.2 Critérios de exclusão

- Gestantes com cicatriz uterina.
- Malformações fetais.
- Diagnóstico de corioamnionite antes da indução.
- Diagnóstico de líquido meconial na admissão.
- Pacientes com intercorrências no pré-natal ou no momento do parto, como anemia, síndromes hipertensivas, herpes genital ativo, diabetes e outras morbidades.
- Gestantes com discordância maior que duas semanas entre a idade gestacional estimada pela amenorréia e a ultra-sonografia atual.

3.5.3 Procedimento para seleção das pacientes

Identificou-se entre as gestantes admitidas na enfermaria de patologia obstétrica dos três centros de referência hospitalar, as que apresentavam ruptura prematura das membranas, diagnóstico realizado pelo exame especular constatando o escoamento do líquido amniótico através do orifício cervical externo. Aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão. Foi realizada anamnese e exame físico.

Os obstetras pesquisadores responsáveis pela pesquisa em cada centro, após encontrarem as pacientes elegíveis para pesquisa, explicaram os objetivos da mesma esclarecendo as implicações de uma possível participação.

Aquelas que concordaram em participar do projeto, após o esclarecimento, assinaram o termo de consentimento (Apêndice 2), sendo preenchido os tópicos do protocolo de indução pelos médicos responsáveis pelo projeto.

Os pesquisadores responsáveis pelo projeto de pesquisa foram:

Francisco Carlos Nogueira Arcanjo, na Maternidade da Santa Casa de Sobral, Francisco Edson de Lucena Feitosa, na MEAC e Melânia Maria Ramos de Amorim, no IMIP; desempenhando a função de selecionar as pacientes, preenchimento e avaliação dos instrumentos de coletas de dados.

3.6 Procedimentos adotados para preparação e administração do Misoprostol

O comprimido de misoprostol é preparado comercialmente pelo laboratório HEBRON, consistindo de misoprostol misturado com Lactose, Celulose microcristalina, Aerosil, Explocel, Sorbitol, Talco. Encontra-se disponível comercialmente com o nome de fantasia de PROSTOKOS[®] (contendo 25mcg do misoprostol) para uso vaginal.

Para o referido estudo, foram utilizados dois comprimidos de 25mcg de misoprostol que foram introduzidos via retal pelo médico responsável, sendo repetida esta dosagem a cada 4 horas, nos casos que não se obteve o padrão contrátil satisfatório (pelo menos 3 contrações de 40 segundos ou mais de duração em 10 minutos de observação).

3.7 Variáveis pesquisadas

Característica biológica das pacientes

- Idade

Características obstétricas das pacientes

- Idade gestacional
- Escore de Bishop inicial
- Tempo de bolsa róta
- Paridade

Analisaram-se ainda as variáveis relacionadas a indução:

- Intervalo transcorrido entre a administração do primeiro comprimido e o início de padrão contrátil satisfatório
- Intervalo entre o início do padrão contrátil e o parto
- Dose total de misoprostol necessária (mcg)
- Frequência de taquissístolia
- Alterações da frequência cardíaca fetal
- Síndrome da hiperestimulação
- Efeitos colaterais maternos
- Eliminação de mecônio intraparto
- Frequência de parto vaginal/abdominal
- Frequência de fórcepe
- Diagnóstico de corioamnionite
- Distensão segmentar uterina
- Hipotonia uterina pós-parto

Analisaram-se ainda as variáveis perinatais

- Peso (em gramas)
- Escore de Apgar no 1º e 5º minutos
- Necessidade de reanimação neonatal na sala de parto
- Admissão na UTI
- Necessidade de oxigenoterapia
- Sepsis neonatal
- Óbito

3.8 Definição de termos e variáveis pesquisadas

- Idade materna: expressa em anos completos, no início da indução do parto
- Idade gestacional: determinada a partir da data da última menstruação, pela regra de Nagele, quando conhecida e confiável, e/ou ultra-som, considerando-se para fins de cálculo o exame mais precoce (até 20 semanas)
- Escore de Bishop: determinado através da avaliação digital do colo uterino observando dilatação, posição, esvaecimento, consistência e altura da apresentação (BISHOP, 1964)
- Tempo de bolsa rôta: período entre a perda de líquido amniótico (LA) e a admissão na Maternidade
- Paridade: número de partos concluídos antes da gestação atual
- Intervalo transcorrido entre a introdução do primeiro comprimido e o início de padrão contrátil satisfatório: período de tempo transcorrido entre a aplicação do misoprostol retal e o aparecimento de, no mínimo, três contrações em 10 minutos, com duração de aproximadamente 40 segundos
- Intervalo entre o início do padrão contrátil e o parto: intervalo de tempo transcorrido do início do trabalho de parto ao nascimento do RN
- Dose total de misoprostol necessária: quantidade, em mcg, de misoprostol utilizada para que ocorresse o parto
- Frequência de taquissistolia: existência de pelo menos cinco contrações uterinas por dois períodos consecutivos de dez minutos, segundo protocolo de indução do parto do *Royal College of Obstetricians na Gynecologists* (RCOG-2001)
- Alterações da frequência cardíaca fetal: batimentos cardíacos fetais mensurados com valores inferiores a 110bpm ou superiores a 160bpm em intervalos igual ou superior a 10 minutos
- Síndrome de hiperestimulação: vigência de taquissistolia ou hipertonia uterina associada à bradicardia fetal e ao exame cardiotocográfico, quando realizado, forem encontradas desacelerações tardias e ou perda de variabilidade dos

batimentos cardíofetais, segundo protocolo de indução do parto do *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (RCOG-2001)

- Efeitos colaterais maternos: náuseas, vômitos, diarreia, febre, calafrios, hipotensão, hipertensão e hemorragia
- Eliminação de mecônio intraparto: perda de mecônio transvaginal durante o trabalho de parto
- Freqüência de parto vaginal: a razão do número de partos ocorridos por via vaginal em relação ao total de partos
- Freqüência de fórceps: é a razão do número de partos ocorridos por fórceps em relação ao total de partos
- Corioamnionite: diagnosticada clinicamente com base na presença de febre materna ($>38^{\circ}\text{C}$) não atribuível a outras causas, podendo associar-se à taquicardia materna ($> 120\text{bpm}$), taquicardia fetal ($>160\text{bpm}$), sensibilidade uterina e odor fétido do líquido amniótico
- Distensão segmentar uterina: é uma distensão do segmento uterino durante o trabalho de parto, devido obstáculo à saída do feto
- Hipotonia uterina pós-parto: é a não presença de contrações uterina no pós-parto
- Peso: medida em gramas do RN aferida em balança digital
- Escore de Apgar no 1° e 5° minutos: avaliação das condições do recém-nascido através da freqüência cardíaca, esforço respiratório, reflexos, tônus muscular e cor (Apgar, 1953). Considerando-se boa vitalidade índices iguais ou superiores a sete
- Necessidade de reanimação neonatal na sala de parto: quando o RN necessita de intervenção para manutenção favorável de seus sinais vitais
- Admissão na UTI: internação na unidade de tratamento intensivo do RN
- Oxigenoterapia: utilização de qualquer uma das técnicas de suporte ventilatório (CPAP nasal, ventilação mecânica assistida ou halo)
- Sepses neonatal: definida a partir de evidência clínica de processo

infeccioso, com sintomas e sinais inespecíficos acompanhados de duas ou mais alterações laboratoriais e antibioticoterapia concorrente por sete ou mais dias

- Óbito: quando o feto não respira e não dá nenhum outro sinal de vida como: batimento do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária

- Ruptura prematura das membranas: definida como ruptura das membranas antes do início do trabalho de parto.

3.9 Técnicas, Testes e Exames

- Escore de Bishop (BISHOP, 1964): através do exame de toque bidigital, avaliou-se o colo observando-se as variáveis: altura da apresentação, dilatação, esvaecimento, consistência e posição, atribuindo a cada uma delas escores que variaram de 0 a 3, para obtenção do índice de Bishop, 1964, conforme tabela abaixo.

Índice de Bishop

Pontuação	0	1	2	3
Altura da Apresentação	-3/I	-2/II	-1/0/III	+1
Dilatação	0	1 a 2 cm	3 a 4 cm	+5
Esvaecimento	0 – 30%	40 – 50%	60 – 70%	+80%
Consistência	Firme	Mediana	Amolecida	-
Posição	Posterior	Centralizado	Anteriorizado	-

- Monitorização da frequência cardíaca fetal – a ausculta fetal foi realizada de forma intermitente, em todos os casos, a cada 15 minutos, antes, durante e depois das contrações, quando presentes.

- Monitorização da dinâmica uterina realizada clinicamente, inicialmente a cada hora e, quando obtido padrão contrátil satisfatório, a cada 30 minutos.
- Ausculta fetal foi realizada na admissão para incluir apenas os conceptos com frequência cardíaca entre 110 e 160bpm, sem desacelerações detectáveis durante pelo menos dez minutos de ausculta.

3.10 Acompanhamento dos sujeitos

Antes do início da indução, as gestantes foram submetidas ao exame especular, para diagnosticar a ruptura prematura das membranas, e ao toque vaginal bidigital, para determinar o escore de Bishop; a vitalidade fetal foi determinada pela ausculta fetal com sonar Doppler na admissão, sem detectar anormalidades durante pelo menos dez minutos de ausculta.

Após esta etapa foram administrados os comprimidos via retal pelo médico. Todas as pacientes com tempo de bolsa rôtta igual ou superior a 18 horas receberam penicilina cristalina na dose inicial de 5.000.000UI, seguindo-se 2.500.000UI por via intravenosa a cada 4 horas, para profilaxia da infecção por *Streptococcus β -haemolyticus* do grupo B.

Uma vez deflagrado o trabalho de parto, procedeu-se a monitorização clínica da dinâmica uterina, a cada 30 minutos, e da frequência cardíaca fetal, a cada 15 minutos, antes, durante e após as contrações.

Na presença de taquissistolia orientou-se a paciente a permanecer em repouso em decúbito lateral esquerdo e oxigenoterapia materna (O₂ sob cateter, 5 litros/minuto). Persistindo o quadro foi iniciado tocólise com nifedipina 20mg por via oral, repetindo-se a cada 30 minutos, se necessário. Em se diagnosticando síndrome da hiperestimulação, a gestação foi interrompida por via abdominal.

3.11 Critérios para descontinuação do uso do estudo

Critérios para descontinuação do uso individual:

- Recusa da paciente em prosseguir no estudo.
- Efeitos colaterais que impediram a paciente de persistir na pesquisa.

Critérios para descontinuação do estudo – implicando no término do recrutamento de pacientes.

- Reações inesperadas graves – efeitos ligados aos medicamentos empregados ameaçando a vida das pacientes ou levando à incapacidade física ou psíquica (extremamente improváveis porquanto nunca foram descritas na literatura).

3.12 Procedimentos para coleta de dados

3.12.1 Instrumento de coleta

Os dados foram coletados através da utilização de um formulário padronizado, pré-codificado para entrada dos dados no computador (Apêndice 1).

3.12.2 Controle da qualidade das informações

Foi adotado um sistema de checagem com os critérios de inclusão e exclusão, sendo os pesquisadores-auxiliares devidamente treinados em relação ao adequado preenchimento do formulário.

3.12.3 Treinamento

O treinamento da equipe consistiu na discussão do projeto, abordando-se objetivos, métodos e hipóteses do estudo e apresentação do formulário-padrão, destacando-se os critérios de inclusão e exclusão. Orientações quanto ao adequado preenchimento das questões pré-codificadas foram minuciosamente transmitidas.

4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

4.1 Processamento dos dados

Os dados foram coletados diariamente, na dependência da existência de pacientes elegíveis nas enfermarias, bem como de seu consentimento para participar da pesquisa. Os prontuários das pacientes envolvidas foram identificados com etiquetas autocolantes para facilitar a coleta de dados.

Após o preenchimento, os formulários foram revisados rigorosamente pelos investigadores envolvidos (médico-assistente) para checagem das informações coletadas com as constantes dos prontuários. Semanalmente, foram entregues ao investigador principal, em cada instituição, para revisão e correção.

A digitação no banco de dados específico criado no programa Epi-Info, versão 2002 para Windows, foi realizada duas vezes, em épocas e por pessoas diferentes, obtendo-se ao final uma listagem para correção de eventuais erros de digitação, com supervisão do próprio pesquisador, formulário a formulário.

Em se constatando inconsistências ou ausência de dados, por ocasião da revisão das listagens, foram consultados os formulários arquivados correspondentes, de acordo com o número de registro das pacientes. Não sendo elucidativos, recorreu-se novamente aos prontuários.

Ao término da entrada de todos os formulários nos dois bancos de dados foi realizada a revisão final, comparando-se as duas listagens e completando-se os dados ausentes pelo processo acima mencionado ou ainda expungindo incongruências acaso existentes. O banco de dados definitivo, assim criado, foi exportado para o pacote de análise estatística (Epi-Info versão 2002 for Windows), sendo ainda submetido a testes de consistência e limpeza das informações, gerando-se cópias de segurança em CD-R.

4.2 Análise dos dados

A análise estatística foi realizada usando-se o programa de domínio público Epi-Info para Windows. Para análise das características demográficas, dos parâmetros de evolução do trabalho de parto e das variáveis neonatais, obteve-se distribuição de frequência das variáveis categóricas e, das variáveis numéricas, as medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, percentis). Utilizou-se média e desvio-padrão para as variáveis contínuas com distribuições normais (comprovada com o teste de Kolmogorov-Smirnov) e medianas para as variáveis ordinais e sem distribuição normal. Foi realizada análise de sobrevivência (Kaplan-Meier) para determinação do percentual de partos em função do tempo transcorrido (em horas) desde a administração do primeiro comprimido.

5 RESULTADOS

TABELA 1. Características biológicas e obstétricas das pacientes com Ruptura Prematura das Membranas, submetidas à indução do parto com doses de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS E OBSTÉTRICAS	
Idade em anos (média ± DP)	23,6 ± 5,8 (variação: 18 – 41)
Paridade (mediana)	0 (variação: 0 – 10)
Nulíparas (n, %)	44 (62,9%)
Idade gestacional em semanas (variação)	37 – 41 semanas
Idade gestacional em semanas (média ± DP)	38,4 ± 1,7
N = 70 pacientes	

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

Durante um período de 12 meses, foram envolvidas neste ensaio clínico, 70 mulheres com amniorrexe prematura com 37 semanas ou mais, sem trabalho de parto, com média de idade de 23,6 anos, com variação de 18 a 41 anos. A primiparidade foi de 62,9%, sendo que a média gestacional foi de 38,4 semanas (**tabela 1**).

TABELA 2. Características do escore de Bishop e do tempo de bolsa rôtã na admissãõ das pacientes com Ruptura Prematura das Membranas submetidas a induçãõ do parto com doses de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

ESCORE DE BISHOP E TEMPO DE BOLSA RÔTA

Escore de Bishop inicial (variaçãõ)	0 – 5
Escore de Bishop inicial (mediana)	4
Tempo de bolsa rôtã (variaçãõ em horas)	0 – 101
Tempo de bolsa rôtã (mediana)	8,5 horas
N = 70 pacientes	

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

Foi encontrado um período máximo de bolsa rôtã de 4,2 dias, com mediana de 8,5h. O escore de Bishop teve uma mediana de 4, com metade das pacientes com escore abaixo dele e uma variaçãõ de 0 a 5 (**tabela 2**).

TABELA 3. Evolução do trabalho de parto em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de doses de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

PARÂMETROS DE EVOLUÇÃO	
Intervalo (minutos) entre a primeira dose e o início das contrações (média ± DP)	286,5 ± 154,6 (variação: 40 – 900)
Intervalo (minutos) entre o início das contrações e o parto (média ± DP)	374,9 – 189,5 (variação: 55 – 900)
Intervalo (minutos) entre a primeira dose e o parto (média ± DP)	661,4 ± 290,4 (variação: 180 – 1800)
Dose total do misoprostol (mcg) administrada (mediana)	100mcg (variação: 50 – 250)
% resposta contrátil com uma dose (50mcg)	40% (28 pacientes)

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

Na evolução do trabalho de parto foi encontrada que a dose máxima de misoprostol administrada via retal foi de 250mcg, ou seja, 10 comprimidos de 25mcg e a mínima 50mcg, digo, 02 comprimidos, sendo que 40% (28 pacientes) tiveram uma resposta contrátil com somente uma dose (**tabela 3**).

Todas as gestantes com ruptura prematura das membranas responderam à indução com misoprostol retal. Obteve-se um intervalo em minutos, entre a primeira dose de 50mcg e o início das contrações de 286,5 ± 154,6 (média ± DP), com uma variação de 40 a 900 minutos (15h). 374,9 ± 189,5 (media ± DP) com o intervalo em minutos entre o início das contrações e o parto, tendo uma variação de 55 a 900 minutos, já o intervalo entre o parto e primeira dose teve uma variação de 180-1800 minutos, ou seja, de 3 a 30h (**tabela 3**).

Ocitocina não foi utilizada em nenhuma gestante.

TABELA 4. Distribuição de freqüência dos distúrbios da contratilidade uterina, alterações da freqüência cardíaca fetal e eliminação de mecônio em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de dose de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

DISTÚRBIOS DA CONTRATILIDADE UTERINA, FREQUENCIA CARDÍACA FETAL E ELIMINAÇÃO DE MECÔNIO	N	%
Taquissistolia	8	11,4
Alterações da FCF	3	4,3
Síndrome de Hiperestimulação	1	1,4
Eliminação do Mecônio	7	10,0
N = 70 pacientes		

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

A taquissistolia esteve presente em 08 pacientes, ou seja, em 11,4%, sendo que a síndrome de hiperestimulação foi detectada em somente 01 caso, já as alterações da freqüência cardio-fetal e eliminação de mecônio foram achados 4,3% e 10,0% dos partos, respectivamente (**tabela 4**).

Todas as pacientes que tiveram efeitos colaterais, usaram a dose de misoprostol retal quatro vezes no mínimo.

Os distúrbios de contratilidade foram solucionados com o decúbito lateral esquerdo e o único caso de síndrome de hiperestimulação, foi diagnosticado no período expulsivo, indo para parto vaginal, a fórcepe.

TABELA 5. Distribuição de freqüência quanto ao tipo de parto em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

TIPO DE PARTO	N	%
Parto vaginal	52	74,3
Parto vaginal a fórcepe	02	2,8
Cesariana	16	22,9
TOTAL	70	100,0

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

Com relação ao tipo de parto foram encontrados 74,3% de partos vaginais não operatórios, 22,9 de partos abdominais e 2,8 % de parto vaginal a fórcepe. **(tabela 5)**

Os partos abdominais tiveram como indicação principal distócia de acomodação e desproporção céfalo-pélvica.

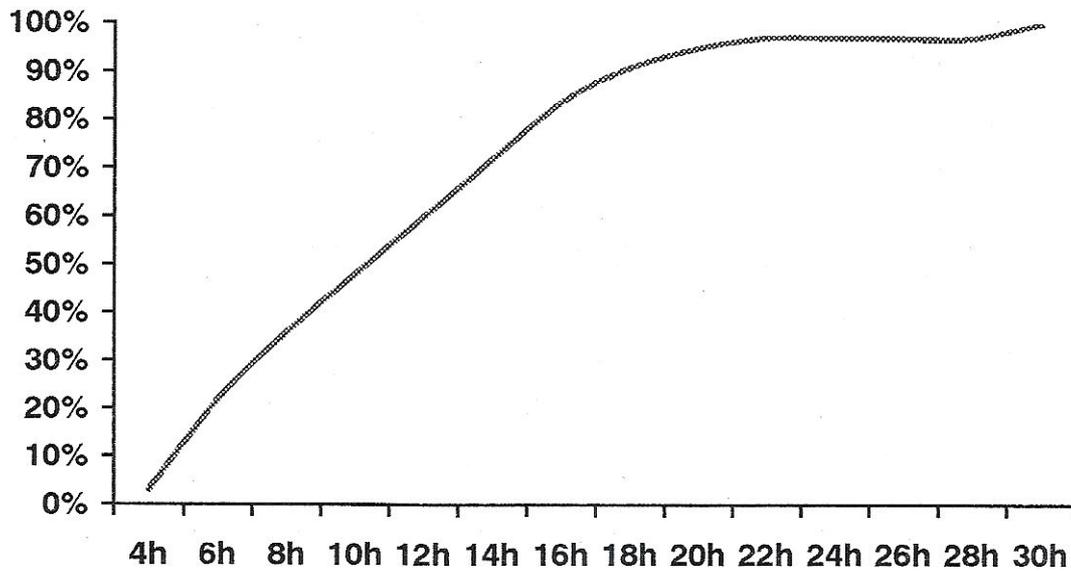


FIGURA 1. Porcentagem acumulada de partos em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração do misoprostol retal, em função do tempo (horas).

Na avaliação da figura 1 identificou-se uma elevada percentagem de parto nas primeiras 24h, sendo que a totalidade ocorreu com 30h e 50% dos partos aconteceram nas primeiras 12h, período compreendido entre o início da administração retal de 50mcg de misoprostol e o parto.

TABELA 6. Distribuição de freqüência dos efeitos colaterais e complicações intra-parto em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas após administração de 50mcg misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

EFEITOS COLATERAIS/COMPLICAÇÕES*	N	%
Náuseas	3	4,3
Vômitos	1	1,4
Diarréia	4	5,7
Corioamnionite	6	8,6
Distensão segmentar	1	1,4
Hipotonia uterina pós-parto	1	1,4

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

* Uma paciente pode ter uma ou mais complicações

Dentre os efeitos colaterais maternos, foram encontrados náuseas (4,3 %), vômitos (1,4%) e diarréia (5,7%), pós-parto. As complicações intra-parto nas pacientes com ruptura prematura das membranas após administração de misoprostol retal foram: distensão segmentar 01 caso, correspondendo a 1,4%, hipotonia uterina, 01 caso, e corioamnionite em 06 casos, correspondendo a 8,6% da amostra (**tabela 6**).

Pacientes que apresentaram corioamnionite, tinham bolsa róta há mais de 20 horas.

TABELA 7. Desfechos neonatais em pacientes com Amniorrexe Prematura, submetidas a indução do parto com 50mcg de misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

DESFECHO NEONATAL	
Peso ao nascer em gramas (média ± DP)	3172,4 ± 411 (variação: 2365 – 4080)
Apgar de primeiro minuto (mediana)	8 (variação: 3 – 9)
Apgar de quinto minuto (mediana)	9 (variação: 7 – 10)
Apgar < 7 no primeiro minuto (n, %)	9 (12,9%)
Apgar < 7 no quinto minuto (n, %)	1 (1,4%)
N = 70 recém-nascidos	

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

Dos resultados neonatais encontrados Apgar < 7 no 5° minuto foi na ordem de 12,9% sendo que, o Apgar < 7 no 1° minuto foi de 1,4%. Foi encontrado também nos desfechos neonatais que o Apgar do 1° minuto teve como mediana oito e o do 5° minuto nove com uma variação de (7 – 10). O peso ao nascer dos RNs foi em média 3172,4 gramas, com uma variação de 2365 – 4080 (**tabela 7**).

TABELA 8. Distribuição de freqüência das complicações neonatais em pacientes com Ruptura Prematura das Membranas submetidas a indução do parto com 50mcg de misoprostol retal. Recife-Fortaleza-Sobral, 2003.

COMPLICAÇÃO NEONATAL	N	%
Necessidade de reanimação	2	2,9
Admissão em UTI Neonatal	3	4,3
Necessidade de oxigenoterapia	6	8,6
Sepse neonatal	7	10,0
Óbito neonatal	0	0,0

Fonte: Pesquisa MEAC-IMIP-MATERNIDADE SANT'ANNA.

* Um recém-nascido pode ter uma ou mais complicações

Das complicações neonatais em pacientes que usaram misoprostol retal para indução do parto devido à ruptura prematura das membranas, não foi encontrado nenhum óbito neonatal. Foi observado que os RNs apresentaram 10% de septicemia, em 4,3% houve necessidade de admissão em UTI neonatal e 2,9% foram submetidos à reanimação após o parto (**tabela 8**).

6 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que o misoprostol por via retal pode ser usado para indução do parto, em gestantes com ruptura prematura das membranas, com taxa de sucesso da indução de 100%, associando-se com 77,1% de partos vaginais e um tempo médio entre a dose inicial e o parto em torno de 660 minutos. Na maioria dos casos (66%), verificou-se o desencadeamento do trabalho de parto com, no máximo, duas doses de misoprostol (100mcg). Encontrou-se baixa frequência de taquissístolia (11,4%). Os resultados perinatais foram favoráveis, observando-se escores de Apgar menores que sete no quinto minuto em somente de 1,4% dos RNs. As frequências de corioamnionite e infecção neonatal foram de 8,6% e 10%, respectivamente.

Esses resultados não são surpreendentes, uma vez que a efetividade do misoprostol para indução do parto por outras vias (oral, vaginal, sublingual) tem sido demonstrada em diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Evidências nível I destacam a superioridade da droga em relação a maioria dos métodos convencionais de indução do parto, sobretudo quando as condições cervicais são desfavoráveis (ALFIREVIC, 2003; HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003). A utilização, em casos de ruptura prematura das membranas, também já foi descrita em diversos ensaios clínicos controlados, sugerindo efeitos favoráveis tanto em comparação com placebo como com ocitocina (BUTT *et al.*, 1999; FROHN; SIMMONS; CARLAN, 2002; ÖZDEN *et al.*, 2002).

Por outro lado, a utilização do misoprostol via retal tem sido amplamente estudada com o objetivo de prevenir ou tratar hipotonia uterina e hemorragia pós-parto, desde 1998, quando foi publicado o primeiro relato com esta proposta (O'BRIEN *et al.*, 1998). Seguiram-se diversos ensaios clínicos randomizados (BAMIGBOYE; HOFMEYR; MERRELL, 1998; BUGALHO *et al.*, 2001) e, em 2003, uma revisão sistemática, publicada na Cochrane, avaliou a efetividade do

misoprostol para o tratamento da hemorragia pós-parto primária (MOUSA; ALFIREVIC, 2003). Na verdade, um único ensaio clínico, sul-africano, foi incluído na metanálise, envolvendo 64 mulheres com perda sanguínea pós-parto acima de 500ml (LOKUGAMAGE *et al.*, 2001). Nestas pacientes, o misoprostol apresentou melhores resultados que os ocitócitos (infusão intravenosa ou instilação miometrial) para reduzir a perda sanguínea (OR = 0,18; IC 95% = 0,04-0,67). A conclusão dos revisores foi que o misoprostol retal, na dose de 800mcg, pode representar uma opção de primeira linha para o tratamento de hemorragia pós-parto primária.

Até onde chega nosso conhecimento, este estudo é pioneiro na utilização do misoprostol via retal para indução do parto. Revisando tanto o banco de dados Medline como o LILACS/SciELO, não encontramos qualquer referência na literatura pertinente sobre ao uso do misoprostol com essa finalidade. Entretanto, nossos resultados se apóiam em uma base farmacológica bem definida e são comparáveis com os achados de outros estudos, usando misoprostol por outras vias, em pacientes com ruptura prematura das membranas.

Certamente, já temos uma forte evidência, como mostraram Johnson *et al.* (1981) e Faúndes, Bugalho e Machungo (1996), que a ruptura prematura das membranas com período de latência maior que 24h aumenta o risco de infecção e mortalidade neonatal. Várias metanálises (MOZURKCWICH; WOLF, 1997; TAN; HANNAH, 2000) e grandes ensaios clínicos randomizados (HANNAH *et al.*, 1996) avaliaram que o melhor manejo para pacientes com ruptura prematura das membranas a termo (HJERTBERG *et al.*, 1996) é, em geral, a indução do trabalho de parto, pois quando se compara com a conduta expectante existe diminuição da freqüência de corioarionite e endometrite.

O número de toques vaginais na ruptura prematura das membranas deve ser reduzido para evitar um aumento da infecção, inclusive por *Streptococcus* do Grupo B (THOMAS; GARITE; 2001; ALEXANDER *et al.*, 2000). Contudo, não dispomos na literatura de nenhum estudo que compare o uso do misoprostol pela via vaginal versus oral, na ruptura prematura das membranas, para que se possa demonstrar o maior índice de infecção na via vaginal.

Usar o misoprostol, aproveitando sua eficácia na resolução do parto em pacientes com índices de Bishop desfavoráveis e com menos efeitos colaterais para mãe e o feto é o que se busca; Faúndes, Bugalho e Machungo (1996) já preconizavam espaçar e diminuir as doses para termos menos taquissístolia e síndrome de hiperestimulação. E se possível manter a dose de 50mcg, sabidamente a mais efetiva, quando se avalia o intervalo de tempo do início da indução até a resolução do parto (SANCHES-RAMOS; KAUNITZ; DELKE, 2002) sem os significativos efeitos deletérios desta dosagem.

Recentemente em um estudo da farmacocinética do misoprostol via retal Khan e El-Refaey (2003), demonstrou-se que o aumento da dose levou a uma alta eficácia, quando se usava a via retal sem, contudo, reduzir a aceitabilidade do tratamento. No presente estudo, mesmo com 50mcg de misoprostol via retal, de quatro em quatro horas, obteve-se baixos índices de efeitos colaterais: 4,3% de náuseas, 1,4% de vômitos, 5,7% de diarreia.

Assim parece que a via retal permite, aumentar a dose do misoprostol, sem termos os efeitos colaterais provocado por este aumento e, pelo menos teoricamente, minimizar a morbiletalidade materna e fetal por diminuir sobremaneira o número de toques vaginais.

A freqüência de parto vaginal (77,1%) foi semelhante à descrita por Shetty *et al.* (2002), porém, diferiu da encontrada por diversos outros autores (NGAI *et al.*, 2000; SANCHEZ-RAMOS; DELKE, 1999; WING; PAUL, 1998), que descreveram taxas mais elevadas de parto vaginal (em torno de 90%) em pacientes com ruptura prematura das membranas. Julgamos, na verdade, que eventuais diferenças entre o escore cervical na admissão entre os estudos podem justificar este achado, uma vez que incluímos apenas pacientes com cérvix desfavorável. Na revisão sistemática da Cochrane (HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003), quando se consideram apenas os estudos comparando misoprostol vaginal e ocitocina em todas as pacientes com bolsa rôtta e cérvix variável ou não-definida, encontrou-se uma taxa de parto vaginal de 89%, porém quando foram analisados os estudos em pacientes com escore cervical desfavorável esta freqüência foi em torno de 80%. Outra explicação razoável parte do pressuposto de que taxas diferentes de cesariana são descritas

em diversos países, refletindo discrepâncias da conduta obstétrica adotada nas diversas instituições.

De qualquer forma, como encontramos uma taxa de sucesso na indução de 100%, essa diferença na taxa de parto vaginal em relação a outros estudos publicados não parece associar-se a uma menor efetividade do misoprostol retal. As principais indicações de cesariana foram distócia e desproporção céfalo-pélvica e todas as cesarianas foram indicadas em pacientes sem distúrbios da contratilidade uterina, em trabalho de parto com dilatação avançada. Por outro lado, para determinar se realmente existem diferenças na frequência de cesariana com o uso do misoprostol retal, seria necessário um grupo-controle com a utilização de misoprostol por outras vias consagradas (oral, vaginal).

O tempo transcorrido entre o início da indução (administração da primeira dose) e o parto (661 minutos), se assemelhou ao encontrado por outros autores utilizando outras vias de administração (HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003; BUTT *et al.*, 1999), destacando-se a rápida evolução destas pacientes, uma vez desencadeado o trabalho de parto.

Diversos estudos avaliaram o intervalo entre indução e parto em pacientes com ruptura prematura das membranas, considerando diferentes vias e esquemas de misoprostol oral na dose de 200mcg (NGAI *et al.*, 1996), porém esta dose é considerada atualmente muito elevada, associando-se a aumento do risco de hiperestimulação (ADAIR *et al.*, 1998; WING; PAUL, 1998). Em outro estudo, usando misoprostol oral na dose de 50mcg, a cada quatro horas, em pacientes com ruptura prematura das membranas, Butt *et al.* (1999) descreveram uma média de intervalo entre indução e parto de 720 minutos nas pacientes que receberam misoprostol, porém este tempo foi mais longo que aquele observado entre as pacientes recebendo ocitocina (501 minutos), principalmente devido ao intervalo mais longo entre a indução e o início das contrações. Já em nosso estudo, encontramos um intervalo bem menor entre a indução e início das contrações, em torno de 286 minutos.

Acreditamos que a principal vantagem da via retal em pacientes com

ruptura prematura das membranas, além da segurança e efetividade, é que permite evitar toques vaginais repetidos, o que teoricamente reduziria o risco de corioamnionite. Na verdade, encontramos uma frequência muito baixa, tanto de infecção materna (8,6%) e neonatal (10,0%), sobretudo quando se consideram os índices encontrados por outros autores nos casos de ruptura prematura das membranas submetidos à indução do parto com misoprostol vaginal, em torno de 29% (WING; PAUL, 1998). Todavia, esta redução precisa ser comprovada em ensaios clínicos controlados, comparando a via retal com vaginal.

Encontramos uma frequência de taquissístolia bem mais baixa (11,4%) que a descrita na literatura. Sanchez-Ramos *et al.* (1997b) descreveram uma frequência em torno de 29%, enquanto Ngai *et al.* (2000) encontraram uma frequência em torno de 31% em pacientes com ruptura prematura das membranas. Taxas entre 20% e 30% são descritas na maioria dos estudos em pacientes submetidas à indução do trabalho de parto com misoprostol, independente da presença ou não de membranas rôtas. Entretanto, How *et al.* (2001) relataram frequência mais baixa de hiperestimulação quando se utilizou misoprostol oral na dose de 25mcg (4%), em relação à mesma dose administrada por via vaginal (15%). No estudo de Fisher, Mackenzie e Davies (2001) a taxa de taquissístolia também foi menor entre pacientes recebendo misoprostol oral, na dose de 50mcg (9,7%), quando comparada àquela evidenciada após uso do misoprostol vaginal (26,5%). A possibilidade de menor frequência de taquissístolia com o misoprostol retal deve ser testada em grandes estudos randomizados analisando um maior número de pacientes com as diferentes vias.

Os desfechos perinatais foram semelhantes aos descritos na literatura em pacientes com ruptura prematura das membranas (NGAI *et al.*, 1996; SANCHEZ-RAMOS; DELKE, 1999; WING; PAUL, 1998): o percentual de escores de Apgar abaixo de sete foi de 12,9%, no primeiro minuto, e somente 1,4%, no quinto minuto. A revisão sistemática publicada por Hofmeyr e Gulmezoglu (2003) descreveu uma frequência global de 1,4% de baixos escores de Apgar no quinto minuto, nos casos de bolsa rôtta submetidos à indução com misoprostol vaginal. A frequência de eliminação de mecônio intra-parto (10%) também é compatível com os resultados obtidos por outros autores utilizando misoprostol oral e vaginal em

pacientes com e sem bolsa rôtã (ALFIREVIC, 2003; HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003).

O presente estudo aponta para a possibilidade de uso do misoprostol por via retal para indução do parto. Evidentemente, em se tratando de um estudo, não-controlado, são inequívocas as limitações metodológicas, e os resultados aqui encontrados valem basicamente como ponto de partida para futuros ensaios clínicos randomizados, confrontando o misoprostol retal com outros métodos de indução (como a ocitocina) e outras vias e esquemas de misoprostol.

Acreditamos que o misoprostol retal tem uma indicação potencial em pacientes com ruptura prematura das membranas, com o possível benefício de redução das taxas de infecção materna e neonatal, porque reduz os riscos da manipulação vaginal. Em relação ao misoprostol oral, que também poderia ser usado com essa finalidade, os benefícios advêm do perfil farmacocinético mais favorável, tanto pelo menor pico sérico como pela maior área sob a curva (KHAN; EL-REFAEY, 2003). Entretanto, tornam-se necessárias evidências mais confiáveis, nível I, que só podem ser obtidas em ensaios clínicos controlados, comparando o misoprostol retal com outras vias (oral, vaginal) em pacientes com ruptura prematura das membranas.

Por outro lado, deve-se analisar as expectativas e o grau de satisfação das mulheres envolvidas nessas pesquisas, uma vez que a aceitação da via retal pode representar um problema na prática clínica, quando se considera seu uso para indução do parto.

7 CONCLUSÕES

1. O misoprostol via retal foi efetivo em desencadear o trabalho de parto em todas as gestantes.

2. A média da faixa etária das pacientes estudadas foi de 23,6 anos com 62,9% de nulíparas e idade gestacional média de 38,4 semanas. O tempo de bolsa róta variou de 0 a 101h. Escore de Bishop apresentou mediana de 4.

3. Ocorreu em 40% das pacientes envolvidas no estudo, a administração de uma única dose de 50mcg de misoprostol via retal para desencadeamento do trabalho de parto. O intervalo decorrido entre o início da indução e o parto foi, em média, 661,4min., não havendo nenhuma falha de indução.

4. A freqüência de taquissístolia foi de 11,4% e em 1,4% ocorreu a síndrome de hiperestimulação.

5. O percentual de parto abdominal foi de 22,9%.

6. A freqüência de corioamnionite foi de 8,6% e dos efeitos colaterais maternos: náuseas (4,3%), vômitos (1,4%) e diarreia (5,7%).

7. Ocorreu eliminação de mecônio em 10% da amostra e os desfechos perinatais encontram-se assim distribuídos: escores de Apgar 1° minuto (mediana) 8, 5° minuto (mediana) 9, necessidade de reanimação neonatal (2,9%), admissão em UTI (4,3%), oxigenoterapia (8,6%), sepse neonatal (10%) e nenhum óbito perinatal.

8 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa atendeu aos postulados da Declaração de Helsinque emendada em Hong-Kong, em 1989, e seguiu os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (portaria 196, de 1996) para pesquisa em seres humanos. Todas as pacientes foram incluídas após o livre consentimento, obtido por escrito após a informação que lhe foi dada pelo médico obstetra. Houve aprovação pela Comissão de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Sobral, da Universidade Federal do Ceará, e do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco.

Não existe publicação científica com o uso do misoprostol via retal para indução de trabalho de parto em pacientes com amniorrexe prematura, assim a via retal requer inicialmente um ensaio clínico fase II, testando o misoprostol no desenvolvimento do trabalho de parto procurando o método mais adequado para a condução na amniorrexe prematura. O misoprostol é uma droga já bem conhecida e segura em doses baixas, faltando apenas testar a nova via de administração retal.

Os estudos da farmacocinética do misoprostol via retal mostram-se bastantes animadores no que diz respeito ao seu nível sérico e sua maior concentração máxima, possibilitando uma real possibilidade de seu uso para indução do parto sem colocar em risco a saúde da mãe e do feto.

Conflito de interesses: os comprimidos de misoprostol utilizados nesta pesquisa foram fornecidos pelo laboratório Hebron.

Os pesquisadores se comprometem a publicar o estudo independente dos resultados obtidos, favorecendo ou não o uso do misoprostol.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOG Practice Bulletin. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 1, June 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v. 63, p. 75-84, 1998.

ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v. 69, p. 77-78, 2000.

ADAIR, C. D.; WEEKS, J. W.; BARRILLEAUX, S.; EDWARDS, M.; BURLISON, K.; LEWIS, D. F. Oral or vaginal misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial. **Obstet. Gynecol.**, v. 92, n. 5, p. 810-813, 1998.

ALEXANDER, J. M.; MERCER, B. M.; MODOVNIK, M.; THURNAU, G. R.; GOLDENBERG, G. R. L.; DAS, A. F.; MEIS, P. J.; MOAWAD, A. H.; IAMS, J. D.; VANDORSTEN, J. P.; PAUL, R. H.; DOMBROWSKI, M. P.; ROBERTS, J. M.; MCNELLIS, D. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 183, n. 4, p.1003-1007, 2000.

ALFIREVIC, Z. Oral misoprostol for induction of labour. In: **The Cochrane Library**, Issue 2, Oxford: Update Software, 2003.

APGAR, V. A proposal for new method of evaluation of the newborn infant. **Anesth. Analg.**, v.32, n.4, p. 260-67, 1953.

ARCANJO, F. C. N; ALENCAR JÚNIOR, C. A.; FEITOSA, F. E. L.; AMORIM, M. M. R. Uso de Misoprostol retal para indução do parto em gestantes com amniorrexe prematura: Ensaio clínico fase II. **Rev. Brás. Ginecol. Obstet.**, v. 25, p. 491-500, 2003.

ARIAS, F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 43, p. 455-468, 2000.

ARONSSON, A.; BYGDEMAN, M.; GEMZELL-DANIELSSON, K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. **Hum. Reprod.**, v.19, n. 1, p. 81-84, 2004.

ARULKUMARAN, S; GIBB, D. M.; TAMBYRAJA, R. L.; HENG, S. H.; RATNAM, S. S. Failed induction of labor. **Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.**, v. 25, n. 3, p.190-196, 1985.

BAMIGBOYE, A. A.; HOFMEYR, G. J.; MERRELL, D. A. Rectal misoprostol in the prevention of postpartum hemorrhage: a placebo-controlled trial. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.179, p.1043-1046, 1998.

BENNETT, K. A.; BUTT, K.; CRANE, J. M. G.; HUTCHENS, D.; YOUNG, D. C. A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of misoprostol for labor induction. **Obstet. Gynecol.**, v. 92, p. 481-486, 1998.

BISHOP, E. H. Pelvic scoring for elective induction. **Obstet. Gynecol.**, v. 24, p. 266-268, 1964.

BLANCHESTTE, H. A; NAYAK, S.; ERASMUS, S. Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone (prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.180, p.1551-1559, 1999.

BUGALHO, A.; DANIEL, A.; FAUNDES, A.; CUNHA, M. Misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v. 73, p.1-6, 2001.

BUTT, K. D.; BENNETT, K. A.; CRANE, J. M. G.; HUTCHENS, D.; YOUNG, D. C. Randomized comparison of oral misoprostol and oxytocin for labor induction in term prelabor membrane rupture. **Obstet. Gynaecol.**, v. 94, p. 994-999, 1999.

BYGDEMAN, M. Pharmacokinetics of prostaglandins. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 17, n.5, p. 707-716, 2003.

DAVIES, N. M.; LONGSTRETH, J.; JAMALI, F. Misoprostol therapeutics revisited. **Pharmacotherapy**, v. 21, p. 60-73, 2001.

FARAH, L. A.; SANCHEZ-RAMOS, L.; ROSA, C.; DEL VALLE, G. O.; GAUDIER, F. L.; DELKE, I.; HAUNITZ, A. M. Randomized trial of two doses of the prostaglandin E1 analog misoprostol for labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.177, p. 364-371, 1997.

FAÚNDES, A.; BUGALHO, A.; MACHUNGO, F. Inducción del parto em la rotura prematura de membranas com la prostaglandina sintética misoprostol (E). In: CONGRESSO LATINOAMERICANO DE OBSTETRÍCIA Y GINECOLOGIA, 15., 1996, Asunción, Paraguay. p.478-486.

FISHER, S. A.; MACKENZIE, V. P.; DAVIES, G. A. Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor: a double-blind randomized controlled trial. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 185, p. 906-910, 2001.

FROHN, W. E.; SIMMONS, S.; CARLAN, S. J. Prostaglandin E2 gel versus misoprostol for cervical ripening in patients with premature rupture of membranes after 34 weeks. **Obstet. Gynecol.**, v. 99, p. 206-210, 2002.

GOLDBERG, A. B.; WING, D. A. Induction of labor: The Misoprostol Controversy. **J. Midwifery Womens Health.**, v. 48, n. 4, p.244-248, 2003.

HANNAH, M. E.; OHLSSON, A.; GARINE, D.; HEWSON, S. A.; HODNETT, E. D.; MYHR, T. L.; WANG, E. E.; WESTON, J. A.; WILLAN, A. R. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TermPROM Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v.334, p.1005-1010, 1996.

HERTING, R. L.; NISSEN, C. H. Overview of misoprostol clinical experience. **Dig. Dis. Sci.**, v. 31(2 Suppl): p. 47-54, 1986.

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

HOFFMANN, R. A M.; ANTHONY, J.; FAWCUS, S. Oral misoprostol vs. placebo in the management of prelabor rupture of membranes at term. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v. 72, p. 215-221, 2001.

HOFMEYR, G. J.; GULMEZOGLU, A. M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. **Cochrane Database Syst Rev.**; (1):CD000941, 2003.

HOW, H. Y.; LEASEBURGE, L.; KHOURY, J. C.; SIDDIQI, T. A.; SPINNATO, J. A.; SIBAI, B. M. A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.185, p. 911-915, 2001.

JOHNSON, J. W.; DAIKOKU, N. H.; NIEBYL, J. R.; JOHNSON, T. R.; KHOUZAMI, V. A.; WITTER, F. R. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. **Obstet. Gynecol.**, v. 57, p.547-554, 1981.

KARIN, A. Antiulcer prostaglandin misoprostol single and multiple dose pharmacokinetic profile. **Prostaglandins**, v. 33(suppl): p. 40-50, 1987.

KHAN, R. U.; EL-REFAEY, H. Pharmacokinetics and adverse-effect profile of rectally administered misoprostol in third stage of labor. **Obstet. Gynecol.**, v. 101(5 pt. 1), p.968-974, 2003.

KIM, H. J.; KWAK, J. Y. Effects of misoprostol on renal function and plasma endothelin-1 levels during early postoperative stage of living donor renal transplant recipients. **Transplant. Proc.**, v. 28, p.1207-1209, 1996.

LO, J. Y.; ALEXANDER, J. M.; MCINTIRE, D. D.; LEVENO, K. J. Ruptured membranes at term: randomized, double-blind trial of oral misoprostol for labor induction. **Obstet. Gynecol.**, v. 101, p. 685-689, 2003.

LOKUGAMAGE, A. U.; SULLIVAN, K. R.; NICULESCU, I.; TIGERE, P.; ONYANGUNGA, F.; EL-REFAEY, H.; MOODLEY, J.; RODECK, C. H. A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 80, n. 9, p. 835-839, 2001.

MARCISZ, C.; JONDERKO, G.; GINA, R.; SZKLINIAZZ, J. Effect of misoprostol, a synthetic equivalent of prostaglandin E1, on bronchodilation in bronchial spasm. **Pol. Tyg. Lek.**, v. 47, n. 34, p.733-734, 1992.

MARGULIES, M.; PEREZ, G. C.; VOTO, L. S. Misoprostol to induce labor. **Lancet.**, v. 339, n. 8784, p. 64, 1992.

MARIANI NETO, C.; LEÃO, E. J.; BARRETO, E. M. C. P.; KENJ, G.; AQUINO, M. M. A.; TUFFI, V. H. B. Uso de misoprostol para indução de parto com feto morto. **Rev. Paul. Med.**, v.105, p. 321-324, 1987.

MCKEE, R. N.; WINGROVE, F. apud DAVIES, N. M.; LONGSTRETH, J.; JAMALI, F. Misoprostol therapeutics revisited. **Pharmacotherapy**, v. 21, p. 60-73, 2001.

MOODLEY, J.; VENKATACHALAM, S.; SONGCA, P. Misoprostol for cervical ripening at and near term-a comparative study. **S. Afr. Med. J.**, v. 93, p. 371-374, 2003.

MOUSA, H. A.; ALFIREVIC, Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. **Cochrane Database Syst Rev.** (1):CD003249, 2003.

MOZURKEWICH, E. L.; WOLF, F. M. Premature rupture of membranes at term: a meta-analysis of three management schemes. **Obstet. Gynecol.**, v. 89, p.1035-1043, 1997.

MUTLU, M. M.; CALISKAN, E.; HABERAL, A. Prediction of adverse outcome associated with vaginal misoprostol for labor induction. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 110, p. 143-148, 2003.

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.**, v.171, p. 936-939, 1994.

NGAI, S. W.; TO, W. K.; LAO, T.; HO, P. C. Cervical priming with oral misoprostol in pre-labor rupture of membranes at term. **Obstet. Gynecol.**, v.87, p. 923-926, 1996.

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. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.107, p. 222-227, 2000.

O'BRIEN, P.; EL-REFAEY, H.; GORDON, A.; GEARY, M.; RODECK, C. H. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. **Obstet. Gynecol.**, v. 92, p. 212-214, 1998.

ÖZDEN, 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.**, v. 77, p.109-115, 2002.

RAYBURN, W. F.; ZHANG, J. Rising rates of labor induction: Present concerns and future strategies. **Obstet. Gynecol.**, v. 100, p. 164-169, 2002.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. **The use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance.** London. RCOG. Press. Evidence-based clinical. Guideline, n. 8, 2001. Disponível em: <http://www.rcog.org.uk/resources/public/rcog_intrapartum_fetal_surveillance>. Acesso em: 25 out. 2004.

SAMPAIO, Z. S. **Indução do parto com feto vivo com misoprostol vaginal: ensaio clínico aberto.** 2003. 84f. Tese (Mestrado em Tocoginecologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2003.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A. M.; DEL VALLE, G. O.; DELKE, I.; SCHROEDER, P. A.; BRIONES, D. K. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. **Obstet. Gynecol.**, v. 81, p. 332-336, 1993.

SANCHEZ-RAMOS, L.; PETERSON, D. E.; DELKE, I.; GAUDIER, F. L.; KAUNITZ, A. M. Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial. **Obstet. Gynecol.**, v. 175, p. 158-164, 1996.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A. M.; WEARS, R. L.; DELKE, I.; GAUDIET, F. L. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. **Obstet. Gynecol.**, v. 89, p. 633-642, 1997a.

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.**, v. 89, n. 6, p. 909-912, 1997b.

SANCHEZ-RAMOS, L.; DELKE, I. Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 180, p. 253-254, 1999.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A. M.; DELKE, I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg intravaginal misoprostol: a systematic review. **Obstet. Gynecol.**, v. 99, p.145-151, 2002.

SCHOENHARD, G.; OPPERMAN, J.; KOHN, F. E. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. **Dig. Dis. Sci.**, v. 30 (11 suppl.): p.126-128, 1985.

SHETTY, A.; STEWART, K.; STEWART, G.; RICE, P.; DANIELIAN, P.; TEMPLETON, A. Active management of term prelabour rupture of membranes with oral misoprostol. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 109, p.1354-1358, 2002.

SHETTY, A.; LIVINGSTONE, I.; ACHARYA, S.; RICE, P.; DANIELIAN, P.; TEMPLETON, A. Oral misoprostol (100mcg) versus vaginal misoprostol (25mcg) in term labor induction: a randomized comparison. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 82, p.1103-1112, 2003.

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

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. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 24, n. 10, p. 641-646, 2002.

THOMAS, J.; GARITE, M. D. Management of premature rupture of membranes. **Rev. Clin. Perinatol.**, v. 28, p. 334-341, 2001.

TOPPOZADA, M. K., ANWAR, M. Y. M.; ASAN, H. A.; EL GAZAERLY, W. S. Oral or vaginal misoprostol for induction of labor. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v.56, p.135-139, 1997.

VENTURA, S. J.; MARTIN, J. A.; CURTIN, S. C.; MATHEWS, T. J.; PARK, M. M. Births: final data for 1999. **Nat. Vital Stat. Rep.**, v. 49, n. 1, p. 145- 155, 2001.

VILLAR, J.; GULMEZOGLU, A. M.; HOFMEYER, G. J.; FORNA, F. Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. **Obstet. Gynecol.**, v. 100, p.1301-1312, 2002.

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.**, v.179, p. 94-99, 1998.

WING, D. A.; HAM, D.; PAUL, R. H. A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.180, p.1155-1160, 1999.

WING, D. A.; TRANS, S.; PAUL, R. H. Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.186, p.1237-1243, 2002.

WITTER, F. R. Prostaglandin E2 preparations for preinduction cervical ripening. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 43, p. 469-474, 2000.

YAWN, B. P.; WOLLAN, P.; MCKEON, K.; FIELD, C. S. Temporal changes in rates and reason for medical induction of term labor, 1980-1996. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 184, p. 611-619, 2001.

ZHANG, J.; YANCEY, M. K.; HAENDERSON, C. E. U. S. National trends in labor induction, 1989-1998. **J. Reprod. Med.**, v. 47, p.120-128, 2002.

ZIEMAN, M.; FONG, S. K.; BENOWITZ, N. L.; BANSKTER, D.; DARNEY, P. D. Absorption Kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. **Obstet. Gynecol.**, v. 90, n. 1, p. 88-92, 1997.

10 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ. Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação. Sistema de Bibliotecas. **Guia para normalização de trabalhos acadêmicos de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)**. Fortaleza, 2003. 1 CD-ROM.

MOHER, D.; SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. **Ann. Intern. Med.**, v.134, n. 8, p. 657-662, 2001.

APÊNDICE 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS

Instrumento de coleta de dados

PROJETO MISOPROSTOL RETAL

Formulário nº

Pesquisador _____

Local _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome da paciente: _____

Registro:

Endereço: _____

Telefone (s): _____

Data de Admissão: ____/____/____

Hora: **CARACTERÍSTICAS**

(incluir apenas pacientes que não se encontrem em trabalho de parto, COM BOLSA RÔTA, entre 37 e 41 semanas)

Idade Gesta Para

(não incluir pacientes com cesárea anterior)

Idade gestacional (DUM) Idade gestacional (USG) Tempo de Bolsa Rôta (admissão) horasDilação na Admissão (cm)

Bishop inicial

Médico responsável pela admissão _____

DADOS DA INDUÇÃO

Hora de administração do PROTOKOS (50µg = 2 COMPRIMIDOS) :

Hora em que se constatou trabalho de parto ativo (pelo menos 3 contrações de 40 segundos em 10 minutos) :

Evolução Bishop x Dinâmica x Ausculta x Líquido Amniótico

Parâmetro/Hora	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Contrações em 10m										
Dilatação (cm)										
Bishop										
Ausculta fetal										
Líquido amniótico										
Efeitos colaterais maternos										
Corioamnionite										

Taquissistolia (5 ou mais contrações em 10 minutos) 1. Sim 2. Não

Desaceleração da FCF 1. Sim 2. Não Tipo

Mecônio 1. Sim 2. Não Aspecto do mecônio 1. Sim 2. Não

Número total de comprimidos:

Necessidade de Ocitocina para condução do TP 1. Sim 2. Não

DADOS DO PARTO

Data do parto ____/____/____ Hora do parto :

Tipo de parto: 1. Vaginal, espontâneo 2. Vaginal, a fórcepe 3. Cesárea

Indicação da cesárea _____

Duração do trabalho de parto (minutos)

Diagnóstico de Corioamnionite 1. Sim 2. Não

DADOS DO RECÉM-NASCIDO E ALTA

Peso (gramas) Apgar de 1º minuto

Apgar de 5º minuto

Necessidade de Reanimação Neonatal 1. Sim 2. Não

Admissão em UTI 1. Sim 2. Não Oxigenoterapia 1. Sim
2. Não

Sepse Neonatal 1. Sim 2. Não

Óbito neonatal 1. Sim 2. Não

Data da alta do RN ____/____/____ Data da alta materna ____/____/____

Duração da internação materna (horas)

Duração da internação neonatal (horas)

APÊNDICE 2 – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA EM SERES HUMANOS

A - Indução do parto com feto vivo com misoprostol via retal - ensaio clínico - tipo II.

B - Pesquisador: Francisco Carlos Nogueira Arcanjo

C - Nome da Paciente: _____

Idade _____ RG _____ Pront. _____

D - As mulheres grávidas, com perda de água, que não têm contrações para ter filho, apresentam um maior risco de complicações no parto, principalmente a infecção materno-fetal e maior incidência de parto cesárea. Propomos, assim, o uso do misoprostol retal para diminuir esses efeitos; o misoprostol é um medicamento usado para fazer aparecer às dores do trabalho de parto.

E - A senhora será submetida a uma anamnese e exame físico que consistem em uma entrevista e um exame médico de seu corpo.

F - A senhora será submetida a um exame obstétrico que consiste em avaliar a presença de contrações uterinas, através da palpação de sua barriga e também verificar as batidas do coração do bebê com um aparelho. O toque vaginal, que é a colocação de dois dedos enluvados na vagina para perceber a cabeça e a dilatação do colo do útero, será realizado na admissão. Estes procedimentos não acarretam riscos para sua saúde ou para a saúde do seu bebê.

G - Através do exame especular, que consiste em passar pela vagina um aparelho desinfetado, confirmar-se à perda de líquido amniótico.

H - Será administrado misoprostol via retal a cada 4h, somente se não se iniciar as dores do parto.

I- Este medicamento ocasionalmente pode ocasionar o surgimento de náuseas, vômitos e diarreia. E pode, algumas poucas vezes, aumentar demais as dores do parto, sendo necessária uma nova conduta ou seja um tratamento, como por

exemplo: usar remédio para diminuir as dores, ou somente ficar deitada de lado ou até mesmo fazer uma cesárea. Ao participar da pesquisa a senhora estará submetida aos riscos inerentes ao trabalho de parto.

- J - Após o início das dores de parto o exame para avaliar as batidas do coração do bebê será realizado cada 15 minutos e as contrações serão avaliadas pela palpação da barriga a cada 30 minutos, sendo, portanto, necessário que a senhora esteja internada no hospital.
- L - A sua participação deverá ser de livre e espontânea vontade.
- M - A sua identificação será mantida em segredo e não será exposta nas conclusões ou publicações.
- N - Você poderá desistir de participar, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de sua assistência.
- O - Será permitido o acesso às informações sobre procedimentos relacionados à pesquisa.
- P - Somente após devidamente esclarecida e ter entendido o que foi explicado, deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para participar da pesquisa.
- Q - Em caso de dúvida poderá comunicar-se com o pesquisador **Francisco Carlos Nogueira Arcanjo**, que reside à Av. D. José, 523 - Centro - Sobral-CE. Telefone: (088) 611 0028 / (088) 9221 3000.

O comitê de ética em pesquisa encontra-se disponível para reclamações pertinentes à pesquisa pelo telefone: (085) 288 8346.

Sobral-CE, ____ de _____ de _____

Paciente _____

Pesquisador responsável _____