

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

**PAULO CÉSAR PRACIANO DE SOUSA**

**AVALIAÇÃO DA PERDA SANGUÍNEA EM GESTANTES SUBMETIDAS À  
INDUÇÃO DO PARTO COM MISOPROSTOL**

**FORTALEZA**

**2009**

PAULO CÉSAR PRACIANO DE SOUSA

AVALIAÇÃO DA PERDA SANGUÍNEA EM GESTANTES SUBMETIDAS À  
INDUÇÃO DO PARTO COM MISOPROSTOL

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. Francisco Edson de Lucena Feitosa

FORTALEZA

2009

PAULO CÉSAR PRACIANO DE SOUSA

AVALIAÇÃO DA PERDA SANGUÍNEA EM GESTANTES SUBMETIDAS À  
INDUÇÃO DO PARTO COM MISOPROSTOL

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.

Aprovada em 03 / 09/ 2009.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Francisco Edson de Lucena Feitosa (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará – UFC

---

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

---

Profa. Dra. Zenilda Vieira Bruno  
Universidade Federal do Ceará – UFC

A Deus, pelo seu amor incondicional e pela sua fidelidade. A Ele toda honra, glória e louvor eternamente.

Aos meus pais, Francisco e Albertina, por cuidarem tão bem da minha formação humana, espiritual e profissional. Por guiarem sempre os meus passos.

A meus irmãos, Catarina, Francisco Filho, Marília e Isabelle, pela presença em minha vida.

À minha noiva Edite, pelo apoio e pelas palavras em todos os momentos. Por me fazer ir além. Pela alegria e felicidade cultivadas em minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Francisco Edson de Lucena Feitosa, Chefe do setor de Medicina Materno-Fetal da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand e Preceptor da Residência Médica em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, orientador, por transmitir seus conhecimentos, pelo seu estímulo em minha formação profissional e pela dedicação e admirável empenho na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Alencar Júnior, Professor Associado do Departamento de Saúde Materno-infantil e Diretor do Setor de Obstetrícia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo exemplo de profissional no exercício da Obstetrícia.

À Profa. Dra. Zenilda Vieira Bruno, Professora Associada do Departamento de Saúde Materno-infantil e Diretora da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio à pesquisa nesta instituição.

Ao Prof. Dr. Eugênio Pacelli de Barreto Teles, Professor Associado do Departamento de Saúde Materno-infantil e Coordenador do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio aos que estão iniciando a vida acadêmica.

À amiga Karla Santana Azevedo Damasceno, Residente em Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, pela ajuda essencial durante a coleta de dados desta pesquisa. Você se fez presença nos meus períodos de ausência.

Aos médicos ultrassonografistas do setor de Medicina Materno-Fetal da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, José

de Arimatea Barreto, Veruska Andrade e Rodney Paiva Vasconcelos, pela fundamental colaboração na coleta de dados que ajudou a dar corpo a este estudo.

Aos Drs. José Richelmy Brazil Frota e José de Arimatea Barreto, Mestres em Tocoginecologia, pela experiência transmitida e pela importante ajuda na elaboração desta dissertação.

Aos colegas médicos, enfermeiras e todo o corpo de enfermagem da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, pela indispensável colaboração e ajuda na coleta dos exames e acompanhamento das gestantes.

Aos médicos residentes da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela fundamental ajuda na coleta de dados que foi imprescindível na realização deste estudo.

À Dra. Sirlei Siani Morais, membro do Serviço de Estatística do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, pela competência na análise estatística dos nossos dados.

Às secretárias Iranilde, Gracilene e Mônica, do curso de Pós-graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, pela presteza; Benedita, do setor de Ultrassonografia da Enfermaria de Patologia Obstétrica da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, pela viabilização da coleta de dados; e Irlândia e Irlândia pela pronta assistência no tocante à resolução de intercorrências administrativas.

Às bibliotecárias Rosane Costa e Norma de Carvalho, pela gentileza e atenção a todos os pós-graduandos da Universidade Federal do Ceará.

À Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, através do intermédio dos diretores que a compõem, por ceder-nos suas instalações para que pudéssemos desenvolver nossa pesquisa.

Às pacientes internadas na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, que prontamente aceitaram participar deste estudo, contribuindo com a ciência, e principalmente, nos ajudando a aumentar nossos conhecimentos acerca do assunto exposto nesta pesquisa.

## RESUMO

**Objetivos:** avaliar a perda sanguínea em partos vaginais induzidos pelo misoprostol e em cesáreas com tentativa prévia de indução do parto pelo misoprostol, através da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto; avaliar a perda sanguínea em partos vaginais espontâneos e cesáreas eletivas, através da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto; comparar a perda sanguínea, avaliada pela dosagem de hemoglobina pré e pós-parto, entre partos induzidos e partos não induzidos. **Sujeitos e métodos:** realizou-se estudo na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará, em 101 gestantes com indicação para indução do trabalho de parto, que foram avaliadas pela dosagem de hemoglobina pré e pós-parto para estimativa da perda sanguínea no parto. As pacientes foram submetidas à ultrassonografia obstétrica transabdominal para avaliação da estática e peso fetais e índice de líquido amniótico, e à cardiotocografia basal para avaliação da vitalidade fetal. Procedeu-se à indução do trabalho de parto com misoprostol 25mcg, via vaginal. Os comprimidos foram administrados a cada 6 horas, em um número máximo de seis. O grupo controle foi composto por 30 pacientes que entraram em trabalho de parto espontaneamente e por 30 pacientes que se submeteram à cesárea eletivamente. A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 10.0 (SPSS Co, Chicago, IL, USA). Os dados foram descritos através de médias, desvios-padrão, medianas, mínimos, máximos, frequências absolutas (n) e relativas (%). Os testes utilizados foram os de comparação de médias: T de Student pareado; de medianas: Mann-Whitney, Qui-quadrado ou Exato de Fisher; e o Coeficiente de correlação de Spearman. O estudo da hemoglobina, antes e depois do parto foi avaliado através de ANOVA para medidas repetidas, onde foram verificados o efeito do tempo (pré e pós-parto) e o efeito do grupo (com e sem uso do misoprostol). **Resultados:** foram observadas diferenças significativas no tempo, em ambos os tipos de partos ( $p < 0.0001$ ), mas não entre os grupos ( $p > 0.05$ ). Portanto, existem diferenças significativas entre os níveis hemoglobina pré e pós-parto ( $p < 0.0001$ ), porém as diferenças são proporcionais em ambos os grupos, ou seja, a diferença ocorre tanto no grupo que fez uso do misoprostol quanto no grupo que não fez uso do misoprostol (a diminuição foi a mesma em ambos os grupos), tanto na cesárea ( $p=0.6845$ ) quanto no parto normal ( $p=0.2694$ ). **Conclusões:** a indução do parto com misoprostol não altera a perda sanguínea durante o parto, tanto nos partos vaginais induzidos, quanto nas cesáreas com tentativa prévia de indução, quando comparada respectivamente com a perda sanguínea em partos vaginais espontâneos e cesáreas eletivas.

Palavras-chave: Trabalho de parto induzido. Misoprostol. Hemorragia pós-parto. Índices de eritrócitos. Parto vaginal.



## ABSTRACT

**Objectives:** to evaluate the blood loss in induced vaginal delivery by misoprostol and caesarians section with induction attempt, through the hemoglobin blood levels pre and post delivery. To evaluate the blood loss in spontaneous vaginal deliveries and elective caesarians through the hemoglobin blood levels pre and post delivery. To compare the blood loss, evaluated by the hemoglobin blood levels pre and post delivery between induced and non induced deliveries. **Subjects and methods:** this study included 101 pregnant women admitted to the Assis Chateaubriand Maternity School of the Federal University of Ceará which met the criteria for induced delivery labor. Patients were submitted to transabdominal obstetric ultrassound for evaluation of the static and fetal weight and amniotic liquid index, and basal cardiotocography in order to evaluate fetal vitality. Procedures were taken for induced labor delivery with misoprostol 25mcg, by vaginal rout. The pills were administered each 6 hours in a maximum number of six. The control group was formed by 30 patients that initiated labor spontaneously and 30 patients that achieved caesarians electively. The statistical analysis was done with the program SPSS10.0 (SPSS Co, Chicago, IL, USA). The data were described through the medium, standard deviation, median, minimum, maximum, absolute (n) and relative (%) frequencies. The tests used for comparison of media: T of student; of median: Mann-Whitney, Qui-square or Exact of Fisher; and the Coefficient of Spearman correlation. The evaluation of hemoglobin levels before and after delivery was analyzed through the ANOVA test for repeated values, taking in account the effect of time (pre and post delivery) and the effect of the group (with and without the use of misoprostol). **Results:** there was a statistically significant difference between time in both types of delivery ( $p < 0.0001$ ). There were no statistical significance between the groups ( $p > 0.05$ ). Additionally, there was a similar pattern of decrease in hemoglobin blood levels pre and post labor in both groups evaluated, in the caesarian delivery ( $p = 0.6845$ ) and normal delivery as well ( $p = 0.2694$ ). **Conclusions:** labor induction with misoprostol does not modify the blood loss during induced vaginal deliveries and caesarians section with induction attempt, when compared to, respectively, the blood loss in spontaneous vaginal deliveries and in elective caesarians.

Key-words: Induced labour. Misoprostol. Postpartum blood. Erythrocyte indices. Vaginal delivery.

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Índice de Bishop modificado.....	26
Figura 2 - Correlação entre o número de doses de misoprostol e o escore BISHOP1.....	33
Figura 3 - Via de parto.....	34
Figura 4 - Evolução da hemoglobina no parto vaginal.....	41
Figura 5 - Evolução da hemoglobina na cesárea.....	42

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	- Características das gestantes submetidas à indução do parto com misoprostol.....	32
Tabela 2	- Principais causas da indicação de indução.....	33
Tabela 3	- Tempo de duração do trabalho de parto e do uso de ocitocina nos partos vaginais em minutos.....	34
Tabela 4	- Indicação de cesárea.....	35
Tabela 5	- Características do líquido amniótico.....	35
Tabela 6	- Intercorrências durante o trabalho de parto.....	35
Tabela 7	- Estudo de médias e desvios do peso fetal.....	36
Tabela 8	- Resultados perinatais.....	37
Tabela 9	- Estudo do tempo de internamento dos RNs.....	38
Tabela 10	- Estudo de variáveis segundo o tipo de parto.....	39
Tabela 11	- Estudo da hemoglobina no parto vaginal.....	40
Tabela 12	- Estudo da hemoglobina na cesárea.....	41

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AIG – Adequado para a idade gestacional  
BCF – Batimentos cardíacos fetais  
bpm – Batimentos por minuto  
CA – Circunferência abdominal  
CC – Circunferência cefálica  
Ce - Ceará  
CF – Comprimento do fêmur  
cm – Centímetro(s)  
CTG – Cardiotocografia  
DBP – Diâmetro biparietal  
DLE – Decúbito lateral esquerdo  
dp – Desvio-padrão  
g – Grama(s)  
GIG – Grande para a idade gestacional  
h – Hora(s)  
Hb – Hemoglobina  
IL – Illinois  
ILA – Índice de Líquido amniótico  
IMC – Índice de massa corpórea  
mcg – Micrograma(s)  
MEAC – Maternidade-Escola Assis Chateaubriand  
mg – Miligrama(s)  
min – Minuto(s)  
mm – Milímetro(s)  
n – Número da amostra  
NICH – National Institute of Child Health  
p – Proporção (relacionado com a significância estatística do teste)  
PBF – Perfil biofísico fetal  
PIG – Pequeno para a idade gestacional  
RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists  
RL – Ringer lactato  
RN – Recém-nascido

SPSS – *software* estatístico, acrônimo de Statistical Package for the Social Sciences

UFC – Universidade Federal do Ceará

UM – Última menstruação

USA – United States of America

USG – Ultrassonografia

UTI – Unidade de terapia intensiva

VO – Via oral

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>SUJEITOS E MÉTODOS.....</b>	<b>22</b>
<b>3.1</b>	<b>Local do estudo.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>Desenho do estudo.....</b>	<b>22</b>
<b>3.3</b>	<b>População estudada.....</b>	<b>22</b>
<b>3.4</b>	<b>Tamanho da amostra.....</b>	<b>22</b>
<b>3.5</b>	<b>Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos.....</b>	<b>23</b>
3.5.1	Critérios de inclusão e exclusão.....	23
3.5.2	Procedimentos para seleção das pacientes.....	24
<b>3.6</b>	<b>Variáveis pesquisadas.....</b>	<b>24</b>
<b>3.7</b>	<b>Definição de termos e variáveis utilizadas.....</b>	<b>24</b>
<b>3.8</b>	<b>Técnicas, testes e exames.....</b>	<b>26</b>
<b>3.9</b>	<b>Acompanhamento dos sujeitos.....</b>	<b>27</b>
<b>3.10</b>	<b>Critérios para descontinuação do uso ou do estudo.....</b>	<b>28</b>
<b>3.11</b>	<b>Procedimentos para coleta de dados.....</b>	<b>28</b>
3.11.1	Instrumento de coleta.....	28
3.11.2	Coleta de dados.....	29
3.11.3	Treinamento.....	29
<b>3.12</b>	<b>Processamento e análise dos dados.....</b>	<b>29</b>
3.12.1	Processamento dos dados.....	29
3.12.2	Análise dos dados.....	30
<b>3.13</b>	<b>Aspectos éticos.....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>51</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>57</b>
	<b>ANEXO.....</b>	<b>62</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico precoce de alterações materno-fetais, proporcionado pelos avanços dos recursos propedêuticos na assistência à gestante e ao feto, exige, por vezes, a antecipação eletiva do parto. Em razão disso, observa-se aumento progressivo de cesarianas tanto em países desenvolvidos como os Estados Unidos da América, com taxa de 21,2% em 1998 (VENTURA *et al.*, 2000), como em países em desenvolvimento como o Brasil, com taxa de 24,8% (BRASIL, 2002).

Contraopondo-se a essa realidade, inúmeros métodos já foram utilizados com o objetivo de promover a indução do parto. Os métodos naturais são, entre outros, a homeopatia, a acupuntura e o estímulo mamilar. Os métodos artificiais são descolamento das membranas ovulares, amniotomia, ocitocina, prostaglandina E<sub>1</sub> (análogo – misoprostol) e E<sub>2</sub> (dinoprostona), relaxina, mifepristona e hialuroridase métodos mecânicos (laminária e sonda de Foley) (MORAES FILHO *et al.*, 2005).

Dentre eles, destacam-se os métodos que permitem o amadurecimento cervical ao mesmo tempo em que estimulam a contratilidade uterina, associando-se com taxas de sucesso na indução do parto mais elevadas, o que é o caso das prostaglandinas e do misoprostol. Isso ocorre devido a um dos principais inconvenientes ao êxito da indução ser representado pelas condições cervicais desfavoráveis, com índice de Bishop menor que seis (BISHOP, 1964; MANN, 1996). Baixos escores cervicais tem sido associados à falha de indução do trabalho de parto, ao seu prolongamento e ao elevado índice de cesárea (ROUSE *et al.*, 2000).

O misoprostol (15-deoxi-16-hidroxi-16-metil PGE<sub>1</sub>) é um análogo sintético da prostaglandina E<sub>1</sub>. Ele foi desenvolvido para tratamento e prevenção de afecções gastrintestinais, como úlceras pépticas associadas ao uso de antiinflamatórios não hormonais (SCHOENHARD *et al.*, 1985). Entretanto, o misoprostol rapidamente popularizou-se na prática obstétrica, tendo sido inicialmente usado para interrupção hospitalar das gestações de primeiro trimestre em 1986 (HERTING; NISSEN, 1986) e, em seguida, para interrupção da gravidez com feto morto (MARIANI NETO *et al.*, 1987). Diversos estudos foram publicados descrevendo as elevadas taxas de sucesso com a droga, tanto na gestação inicial como na avançada, e doses progressivamente menores foram sendo propostas para a interrupção da gravidez no segundo e terceiro trimestres.

Semelhante às prostaglandinas, o misoprostol apresenta efeitos diversos sobre a cérvix uterina, atuando basicamente sobre a matriz extracelular, com dissolução das fibras colágenas, aumento do ácido hialurônico e aumento do conteúdo de água da cérvix. Além disso, relaxa o músculo liso da cérvix e facilita a sua dilatação, ao mesmo tempo em que permite o acréscimo do cálcio intracelular, promovendo uma contração uterina suave. Todos estes mecanismos permitem o progressivo esvaecimento e dilatação cervicais, concomitantes ao aumento da atividade uterina, o que garante, na maior parte dos casos, uma indução bem sucedida do trabalho de parto (ARIAS, 2000). Apresenta ainda como vantagens: baixo custo, tempo de meia vida alargado, fácil administração e não requerer refrigeração para sua estocagem.

O primeiro relato da utilização do misoprostol em feto vivo foi feito por Margulies *et al.* (1991) na Argentina, que avaliaram a efetividade do misoprostol na indução do parto. Eles estudaram 56 gestantes com feto vivo, utilizando 50mcg da droga por via vaginal a cada duas horas, até o máximo de 600mcg. Considerou-se como sucesso o parto vaginal em até oito horas, que ocorreu em 73% das gestações a termo. Houve dois casos de taquissístolia, porém não foram identificados efeitos adversos perinatais.

A partir de então, vários estudos foram publicados com a utilização do misoprostol para indução do parto com feto vivo. A efetividade da droga para indução do parto foi comprovada em diversos ensaios clínicos controlados com placebo, utilizando as vias vaginal, oral e bucal ou sublingual, incluídos em três revisões sistemáticas disponíveis na Biblioteca Cochrane.

Segundo revisão desta mesma Biblioteca (HOFMEYR; GÜLMEZOGLU, 2003), atualizada pela última vez em 2002, o misoprostol por via vaginal está associado a maior sucesso da indução do trabalho de parto, quando comparado à ocitocina. Observou-se também aumento da hipercontratibilidade uterina, mas sem repercussões sobre a frequência cardíaca fetal. Não se detectou diferença nos resultados maternos e perinatais. O risco de eliminação de mecônio intraparto parece aumentado quando o misoprostol é utilizado em comparação com outros métodos, porém os desfechos neonatais não são afetados.

O misoprostol apresenta baixa morbi-mortalidade perinatal. Quando se utiliza a dose recomendada de 25mcg de 6 em 6 horas, a possibilidade de alterações da contratilidade uterina e de síndrome da hiperestimulação é baixa, em torno dos 7% e



3%, respectivamente. A possibilidade de eliminação de mecônio aumenta de acordo com o aumento da dose utilizada. Na dose de 50mcg de 4 em 4 horas, a incidência de mecônio é de 21,5% (SCISCIONE, 2001), muito superior aos 12% esperado no trabalho de parto espontâneo. No entanto, na dose recomendada atualmente (25mcg, a cada 6 horas), não tem sido observado aumento da incidência de mecônio (MORAES FILHO *et al.*, 2005).

No que diz respeito à via de administração oral, a revisão sistemática da Biblioteca Cochrane (ALFIREVIC; WEEKS, 2006), atualizada pela última vez em 2005, afirma que em quatro ensaios clínicos comparando misoprostol oral com o placebo (474 participantes), as mulheres usando misoprostol oral apresentaram menor probabilidade de trabalho de parto prolongado, menor necessidade de ocitocina e menor taxa de cesárea. Dessa forma, a via oral mostrou-se efetiva para indução do parto no terceiro trimestre. Porém, faltam dados para afirmar qual é o esquema posológico mais seguro e efetivo. No entanto, a dose não deve ultrapassar 50mcg.

Outra via que mais recentemente começou a ser avaliada em estudos é a via sublingual. Além de apresentar boa aceitabilidade, essa via apresenta resultados semelhantes à via vaginal em relação à efetividade, quando utilizada a dose de 25mcg (FEITOSA *et al.*, 2006). De forma semelhante, Souza *et al.* (2008) concluíram, em uma revisão da literatura que comparou misoprostol sublingual e vaginal para a indução do parto, que a via sublingual é tão efetiva quanto a via vaginal em gestações a termo com feto vivo. Por outro lado, de acordo com revisão sistemática da Biblioteca Cochrane (MUZONZINI; HOFMEYR, 2004), atualizada pela última vez em 2004, ainda não há dados para se chegar a uma conclusão sobre as complicações e efeitos colaterais do misoprostol por via sublingual na indução do parto.

Uma outra via de administração possível é a retal. O estudo da farmacocinética do misoprostol por via retal mostra um comportamento dos níveis séricos muito parecido com o que ocorre na via vaginal (WALRAVEN *et al.*, 2004). As biodisponibilidades do misoprostol por via retal e vaginal são maiores que por via oral, provavelmente pelo mesmo motivo, que é o de evitar a primeira passagem hepática (KHAN; EL-REFAEY, 2003).

No que se refere à perda sanguínea, Pitchard *et al.* (1962) estimaram que no parto vaginal essa perda foi, em média, 505ml e na cesárea foi 930ml, utilizando

hemáceas marcadas com cromo radioativo. Desde então, a hemorragia pós-parto foi quantificada utilizando esses valores.

Posteriormente, Wallace (1967) avaliou a perda sanguínea em obstetrícia utilizando uma técnica de diluição da hemoglobina. O estudo englobou 580 pacientes. A média da perda sanguínea no parto vaginal espontâneo foi 256.3ml. A média para o parto vaginal espontâneo sem episiotomia foi 196.5ml, enquanto que com episiotomia foi 327ml. Para o parto fórceps a média foi 406ml e para a cesárea foi 965ml.

Entretanto, na prática obstétrica, a perda sanguínea costuma ser avaliada subjetivamente através da avaliação visual pelos profissionais que atendem a paciente ou através do impacto da perda sanguínea na estabilidade hemodinâmica da mesma, que é variável em diferentes mulheres e que dependerá de suas reservas. Alguns trabalhos alertam que a estimativa clínica do sangramento pós-parto, ou seja, aquela realizada visualmente, tem baixo valor, carece de precisão e pode levar a conclusões erradas (SARFATI *et al.*, 1999; LARSSON *et al.*, 2006).

Corroborando com os dois últimos trabalhos citados, Estafan *et al.* (2006) realizaram estudo para avaliar a acurácia da perda sanguínea estimada visualmente no parto vaginal e cesárea, correlacionando-a com a queda pós-parto da hemoglobina. O trabalho analisou 934 partos vaginais e 496 cesáreas. A média (dp) da perda sanguínea estimada para os partos vaginais e cesáreas foi 335.2 (95.6) ml e 801.5 (64.8) ml ( $p < 0.001$ ), respectivamente. A média (dp) para a queda pós-parto da hemoglobina foi 1.3 (1.1) mg/dl para o parto vaginal e 1.8 (1.1) mg/dl para a cesárea ( $p < 0.001$ ). A sensibilidade clínica para identificar a perda sanguínea excessiva foi 12% e 13% para parto vaginal e cesárea, respectivamente. O valor preditivo positivo para estimar clinicamente a perda sanguínea excessiva foi 23% para o parto vaginal e 54% para a cesárea. A especificidade e o valor preditivo negativo para estimar a perda sanguínea foi, respectivamente, 97% e 94% para o parto vaginal e 99% e 91% para a cesariana. Baseado nesses dados, o estudo concluiu que a estimativa clínica da perda sanguínea no momento do parto é subjetiva e arbitrária.

No ano seguinte, Jansen *et al.* (2007) encontraram uma baixa correlação entre a estimativa visual da perda sanguínea e as mudanças perioperatórias da hemoglobina em mulheres submetidas à cesárea ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.001$ ). A análise da diluição da hemoglobina, ou seja, o decréscimo da concentração de hemoglobina

após um sangramento é um método simples, barato e não invasivo para estimar perda sanguínea. Essa análise tem sido utilizada para estimar a perda sanguínea perioperatória em estudos científicos. Sabe-se que o volume sanguíneo após uma perda sanguínea aguda é restaurado pela redistribuição do fluido extravascular para o espaço intravascular, que leva a uma diluição da hemoglobina. Portanto, a perda sanguínea pode teoricamente ser calculada pelo decréscimo da concentração de hemoglobina, comparando-se o valor antes e após o sangramento.

Meunier *et al.* (2008), com o objetivo de validar esse método amplamente utilizado, realizaram um estudo correlacionando o volume sanguíneo obtido a partir de doadores de sangue com o volume sanguíneo estimado pelo método de diluição da hemoglobina nesses doadores após a doação de sangue. Os autores concluíram que o método de diluição da hemoglobina subestima a real perda sanguínea por volta de 30% após uma perda sanguínea de aproximadamente 10% do volume sanguíneo total (a média do volume sanguíneo doado foi  $442 \pm 10$  ml). Isso implica que o decréscimo de hemoglobina observado após uma perda sanguínea jamais refletirá inteiramente a real perda sanguínea. Em virtude disso, o método da diluição da hemoglobina não foi apropriado para o cálculo do volume absoluto da perda sanguínea, mas pode ser usado para uma estimativa dessa perda.

Phillip *et al.* (2004) descreveram pela primeira vez o impacto da indução do parto na perda sanguínea pós-parto. Eles realizaram um estudo retrospectivo avaliando os resultados da indução do parto durante três meses (outubro a dezembro de 1998). Compararam indução pelo misoprostol com indução pela ocitocina, com indução pelo misoprostol seguida de ocitocina e com partos não-induzidos. Durante esse período, 524 pacientes pariram, sendo que 51 (9.7%) foram induzidas com misoprostol, 174 (33.2%) com ocitocina, 21 (4%) com misoprostol seguido de ocitocina e 271 (51.7%) entraram em trabalho de parto espontaneamente. Sete pacientes foram excluídas do estudo devido a dificuldade na classificação destas quanto ao método de indução utilizado. Os resultados mostraram não existir diferenças significativas nos grupos para as variáveis idade materna, paridade e peso ao nascer. Observou-se um aumento significativo na média da perda sanguínea em todos os partos induzidos quando comparados com os partos não-induzidos. A média (dp) da perda sanguínea para o misoprostol foi 162.5 (190)ml, para a ocitocina foi 150 (100)ml e para o misoprostol seguido de ocitocina foi 150 (150)ml, enquanto o grupo controle apresentou a menor média (dp)

igual a 100 (130) ml ( $P < 0.03$ ). A hemorragia pós-parto foi maior com o misoprostol isolado, 5.8% versus 4.4% em partos não-induzidos, 1.1% com a ocitocina e 0% com o misoprostol seguido de ocitocina. Contudo, nenhum desses valores foi estatisticamente significativo. O grupo do misoprostol também teve o primeiro período do trabalho de parto mais curto, 333 minutos versus 557 minutos para ocitocina, 576 minutos para misoprostol seguido de ocitocina e 344 minutos para partos não-induzidos. A perda sanguínea foi diretamente associada com o peso da placenta ( $P = 0.01$ ) e peso fetal ao nascer ( $P = 0.03$ ) e com o tempo do terceiro período do parto ( $P = 0.01$ ), mas não com o tempo do primeiro período do parto. A indução do parto com agentes ocitócicos esteve associada com aumento da perda sanguínea. Contudo, o aumento da perda sanguínea não foi devido somente à aceleração do trabalho de parto.

Recentemente, Elsedek *et al.* (2009) realizaram um estudo prospectivo, onde 150 gestantes com 40 semanas de gestação foram randomizadas para indução com misoprostol ou ocitocina. A indução com misoprostol foi iniciada com 50mcg via vaginal. Se nenhuma atividade uterina surgisse, mais 50mcg de misoprostol eram administradas após 6 horas. A infusão de ocitocina começava com 2mUI/min e era aumentada aritmeticamente a cada 20 minutos até o máximo de 36mUI/min ou até se obter adequada atividade uterina. A coleta da perda sanguínea iniciava-se no momento do nascimento do feto e seguia-se até 6 horas após o delivramento. Ocorreu malogro de indução em oito mulheres do grupo da ocitocina (10.7%) e em seis mulheres do grupo do misoprostol (8%). Após a indução com ocitocina, a perda sanguínea variou entre 190 e 800ml (média  $\pm$  dp =  $473 \pm 155$ ), enquanto que na indução do parto com o misoprostol variou entre 290 e 1200ml ( $573 \pm 208$ ). Existiu diferença estatisticamente significativa entre esses volumes ( $p = 0.02$ ). A diferença entre o hematócrito pré e pós-parto foi também significativamente maior no grupo induzido pelo misoprostol ( $6.90 \pm 3.04$ ), quando comparado com o grupo induzido pela ocitocina ( $4.83 \pm 1.74$ ). Essa diferença também foi estatisticamente significativa ( $p = 0.001$ ). A indução com o misoprostol foi significativamente mais rápida que a indução com a ocitocina ( $P < 0.001$ ). Uma correlação positiva foi encontrada entre a perda sanguínea pós-parto e o escore de Bishop inicial nos dois grupos, ou seja, quanto maior o escore de Bishop inicial, maior foi a perda sanguínea pós-parto ( $p = 0.024$ ). Uma correlação negativa foi detectada entre a perda sanguínea pós-parto e a duração do trabalho de parto em

ambos os grupos, ou seja, quanto menor a duração do trabalho de parto, maior será a perda sanguínea pós-parto ( $p= 0.0001$ ).

Em suma, pode-se observar que a perda sanguínea em partos induzidos com misoprostol parece ser maior e estar relacionada com inúmeras variáveis (escore de Bishop inicial, tempo do trabalho de parto, tempo do delivramento, peso da placenta e peso fetal ao nascer). Embora os estudos supracitados apontem para a maior perda sanguínea pós-parto quando se faz indução com misoprostol, novos ensaios clínicos são necessários para avaliar-se o impacto de doses menores desse fármaco nessa perda sanguínea, uma vez que doses menores estão relacionadas com alterações mais graduais do colo uterino. Julga-se, portanto, pertinente a proposta de avaliar-se a perda sanguínea em gestantes submetidas à indução do parto com misoprostol 25mcg, via vaginal, a cada 6 horas, através da diferença de hemoglobina pré e pós-parto, comparada com a perda sanguínea em partos não-induzidos.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a perda sanguínea em pacientes submetidas a indução do parto com misoprostol.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a perda sanguínea em partos vaginais induzidos pelo misoprostol e em cesarianas com tentativa prévia de indução do parto pelo misoprostol, através da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto.
- Avaliar a perda sanguínea em partos vaginais espontâneos e cesarianas eletivas, através da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto.
- Comparar a perda sanguínea, avaliada pela dosagem de hemoglobina pré e pós-parto, entre partos induzidos com misoprostol e partos não induzidos.

### **3 SUJEITOS E MÉTODOS**

#### **3.1 Local do estudo**

O estudo foi desenvolvido no período de 01 de fevereiro de 2008 a 31 de janeiro de 2009, na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (MEAC-UFC), em Fortaleza/Ce.

#### **3.2 Desenho do estudo**

Realizou-se ensaio clínico aberto para avaliação da perda sanguínea materna durante o parto, através da dosagem de hemoglobina materna pré e pós-parto, em pacientes cujos partos foram induzidos pelo misoprostol, em comparação com a perda sanguínea em partos não induzidos.

#### **3.3 População estudada**

Participaram do ensaio clínico, compondo o grupo de estudo, gestantes internadas nas Enfermarias de Patologia Obstétrica da MEAC-UFC, com indicação de antecipação eletiva do parto através da indução. Por sua vez, o grupo controle foi composto por gestantes internadas por trabalho de parto espontâneo que evoluíram para parto vaginal e por gestantes que necessitavam interromper sua gestação por parto cesariana.

#### **3.4 Tamanho da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra de cada grupo foi baseado na diferença de hemoglobina pré e pós-parto em partos vaginais espontâneos (1.3 (1.1) mg/dl) e em cesáreas eletivas 1.8 (1.1) mg/dl, obtida por estudo anterior realizado por Estefan *et al.* (2006). Com um nível de significância de 5% e um poder do teste de 80%, segundo o proposto por Friendly (1995), para ANOVA para medidas repetidas, o tamanho da amostra de cada grupo foi calculado em um mínimo de 28 casos.

Realizou-se o estudo a partir dos casos de parto normal ou cesárea após indução do parto com misoprostol, ocorridos no período de fevereiro de 2008 a janeiro de 2009 na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, representando 1 ano de coleta, totalizando 46 partos vaginais, 53 cesáreas e 2 partos fórceps. Para compor o grupo controle, foram coletados 30 partos vaginais espontâneos e 30 cesáreas eletivas, realizados nesta mesma instituição. Portanto, o estudo envolveu 161 gestantes.

### **3.5 Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos**

#### 3.5.1 Critérios de inclusão e exclusão

##### Critérios de inclusão

- Indicação de antecipação eletiva do parto através da indução do trabalho de parto (pré-eclampsia, síndrome Hellp, hipertensão arterial crônica, gestação prolongada, diabetes mellitus, diabetes gestacional, cardiopatia, tireoidopatia, entre outras);
- Gestação com feto vivo;
- Apresentação cefálica de vértice;
- Peso fetal estimado através da ultra-sonografia > 2500g e < 4000g;
- Índice de líquido amniótico (ILA) > 5cm, exceto nos casos de amniorrexe prematura em que ILA < 5cm seria permitido;
- Cardiotocografia (CTG) anteparto basal normal;
- Índice de Bishop menor ou igual a 6;
- Dosagem de hemoglobina pré e pós-parto.

##### Critérios de exclusão

- Cesárea prévia;
- Cicatriz uterina prévia por miomectomia;
- Apresentação anômala;
- Provas de vitalidade fetal alteradas (CTG, PBF ou Doppler);
- Restrição de crescimento fetal;



- Gestação múltipla;
- Sangramento genital;
- Tumorações, malformações e/ou ulcerações na região vulvoperineal e canal de parto;
- Não dosagem de hemoglobina pré e pós-parto;

### 3.5.2 Procedimentos para seleção das pacientes

Triagem das pacientes – Para o grupo de estudo, identificaram-se, entre as gestantes admitidas na enfermaria de patologia obstétrica e sala de parto da MEAC-UFC, aquelas que apresentaram indicação de interrupção eletiva da gestação através da indução do parto. Para o grupo controle, identificaram-se gestantes cujos trabalhos de parto iniciaram-se espontaneamente ou realizaram cesárea eletivamente. Essas etapas foram realizadas por um dos pesquisadores nas dependências da referida instituição.

## 3.6 Variáveis pesquisadas

### Variáveis Independentes

- Método utilizado para avaliar a perda sanguínea durante o parto, a saber: dosagem da hemoglobina pré e pós-parto.

### Variáveis Dependentes

- Via de parto;
- Sucesso da indução do parto;

## 3.7 Definição de termos e variáveis utilizadas

- **Idade materna:** expressa em anos completos no início da indução do parto;

- **Número de gestações:** número de vezes em que a paciente engravidou, incluindo a gestação atual;
- **Paridade:** número de partos concluídos antes da gestação atual;
- **Índice de Bishop modificado:** determinado através da avaliação digital do colo uterino, observando dilatação, posição, consistência e tamanho, e da altura da apresentação (MANN, 1996);
- **Indicação para indução do parto:** condição clínica e/ou obstétrica preponderante que impôs a resolução da gestação;
- **Peso fetal estimado por ultrassonografia:** estimado através da seguinte equação de regressão:  $\text{Peso} = 1,3596 - 0,00386 \times (\text{circunferência abdominal (CA)}) \times (\text{comprimento do fêmur (CF)}) + 0,0064 \times (\text{circunferência cefálica (CC)}) + 0,00061 \times (\text{diâmetro biparietal (DBP)}) \times (\text{CA}) + 0,0424 \times (\text{CA}) + 0,174 \times (\text{CF})$  (HADLOCK *et al.*, 1985), automaticamente calculado pelo aparelho de ultrassonografia;
- **Índice de líquido amniótico:** determinado por ultra-sonografia obstétrica transabdominal, dividindo-se o útero em quatro quadrantes, através de duas linhas perpendiculares que se cruzam em nível da cicatriz umbilical, e somando-se as dimensões verticais do maior bolsão de cada quadrante (PHELAN *et al.*, 1987);
- **Sucesso da indução do trabalho de parto:** desencadeamento do trabalho de parto após a administração do misoprostol, independentemente da via de parto;
- **Intervalo de tempo para início do trabalho de parto em horas:** tempo entre a administração da droga e o início do trabalho de parto;
- **Intervalo de tempo entre início do trabalho de parto e parto em horas:** tempo entre o início do trabalho de parto e o parto;
- **Via de parto:** classificada como abdominal ou vaginal;
- **Indicação do parto abdominal:** insucesso no desencadeamento do trabalho de parto, assim como, condição clínica ou obstétrica que impôs a resolução do trabalho de parto por via alta.

- **Taquissistolia:** presença de pelo menos cinco contrações uterinas a cada dez minutos, por um período ininterrupto de 20 minutos, durante o trabalho de parto.
- **Síndrome de hiperestimulação:** vigência de taquissistolia associada a alterações da frequência cardíaca fetal como: bradicardia, desacelerações tardias e/ou perda de variabilidade dos batimentos cardíacos fetais, detectadas através do exame cardiotocográfico.

### 3.8 Técnicas, testes e exames

**Índice de Bishop modificado** – Através do exame de toque bidigital, avaliou-se o colo uterino observando-se as variáveis: dilatação, comprimento, consistência e posição, além da altura da apresentação, atribuindo-se a cada uma delas escores que variaram de zero a três. Em seguida, procedeu-se à soma dos pontos evidenciados, obtendo-se o índice de Bishop modificado (MANN, 1996) (Figura 1).

Pontuação	0	1	2	3
<b>Altura da Apresentação</b>	-3	-2	-1/0	1/2
<b>Dilatação</b>	0	1 a 2 cm	3 a 4 cm	> 4
<b>Comprimento</b>	>2 cm	1 a 2 cm	0.5 a 1 cm	< 0.5
<b>Consistência</b>	Firme	Intermediária	Amolecida	-
<b>Posição</b>	Posterior	Intermediária	Medianizada	-

Figura 1 – Índice de Bishop modificado

**Ultrassonografia obstétrica** – Foi realizada para ratificar a estática fetal (situação, posição e apresentação), para avaliar semiquantitativamente o líquido amniótico através do índice de líquido amniótico (ILA) e para estimar o peso fetal.

**Cardiotocografia** – Realizada antes do início da indução e de forma intermitente após o início do trabalho de parto. Foi considerada normal na presença de duas ou mais acelerações transitórias com duração de pelo menos 15 segundos e aumento

de pelo menos 15 batimentos cardíacos fetais (BCF), variabilidade maior que 5 bpm e ausência de desacelerações (ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS, 2001b). Na presença de achados diferentes no traçado cardiotocográfico, o registro foi analisado pelo obstetra responsável que definiu o laudo.

**Hemoglobina** – Foi realizada a sua dosagem no sangue materno antes do início da indução do parto (hemoglobina pré-parto) e 24 horas após o parto (hemoglobina pós-parto).

### **3.9 Acompanhamento dos sujeitos**

Antes do início da indução, as gestantes foram submetidas à cardiotocografia basal, ao toque vaginal bidigital para avaliação do escore de Bishop por um examinador independente, à ultrassonografia obstétrica transabdominal, para realizar a avaliação da estática, do peso fetal e do ILA, e à dosagem de hemoglobina pré-parto.

Após esta etapa, foi administrado, em cada paciente, um comprimido vaginal de 25mcg de misoprostol. A cardiotocografia foi repetida, juntamente com o toque vaginal bidigital para reavaliação do Bishop, a cada seis horas ou a qualquer momento caso houvesse relato de dor pela paciente ou qualquer suspeita de sofrimento fetal agudo.

Neste mesmo intervalo, um novo comprimido foi administrado pelo médico obstetra plantonista, até o surgimento de pelo menos duas contrações uterinas de 30 segundos de duração em dez minutos, com o uso de, no máximo, seis comprimidos.

Em se diagnosticando trabalho de parto ativo (atividade uterina regular associada a um colo uterino dilatado mais que três centímetros e apagado completamente), a gestante foi encaminhada ao centro obstétrico, onde foi realizado o restante do acompanhamento do trabalho de parto.

Nos casos em que, após seis horas da administração do último comprimido, as pacientes não entraram em trabalho de parto e o índice de Bishop continuou

menor ou igual a seis, a indução foi considerada falha e a gestação resolvida por via abdominal.

Na presença de taquissistolia, foi orientado repouso em decúbito lateral esquerdo (DLE) e hidratação rápida com 1000 ml de ringer lactato (RL) por 30 minutos (na ausência de contra-indicações). Quando da persistência do quadro, iniciou-se tocólise aguda com nifedipina 20 mg por via oral (VO). Uma vez diagnosticada síndrome de hiperestimulação, a gestação foi interrompida através de cesariana.

A hemoglobina pós-parto foi dosada em sangue materno coletado após 24 horas da resolução da gestação, independente da via de parto.

Com relação ao grupo controle, foi realizada a dosagem de hemoglobina pré-parto e 24 horas após o parto nas gestantes cujos trabalhos de parto iniciaram-se espontaneamente ou que se submeteram à cesárea eletivamente.

### **3.10 Critérios para descontinuação do estudo**

Critérios para descontinuação do uso individual do misoprostol:

- Recusa da paciente em prosseguir o estudo.
- Efeitos colaterais que incomodassem a paciente.

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 a incapacidade física ou psíquica (extremamente improváveis porquanto nunca foram descritos na literatura).

### **3.11 Procedimentos para coleta de dados**

#### **3.11.1 Instrumento de coleta**

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

### 3.11.2 Coleta de dados

A coleta de dados e o preenchimento adequado do formulário-padrão foram realizados pelos médicos responsáveis pelos atendimentos e supervisionados pelo pesquisador principal, tendo ocorrido dentro do intervalo de 12 meses.

### 3.11.3 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.

Durante a coleta dos dados, as dúvidas existentes foram discutidas com o pesquisador principal, e os formulários incorretamente preenchidos foram devolvidos ao médico-assistente com orientação para correção.

## **3.12 Processamento e análise dos dados**

### 3.12.1 Processamento dos dados

Os dados foram coletados diariamente, na dependência da existência de pacientes elegíveis nas enfermarias ou na sala de parto, 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 dos formulários, estes foram revisados e corrigidos semanalmente pelo pesquisador responsável, de forma rigorosa, para checagem das informações coletadas com as informações constantes dos prontuários.

A digitação em banco de dados específico, criado no programa SPSS 10.0 (SPSS Co, Chicago, IL, USA), 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 os formulários, ou se presentes distorções não detectadas anteriormente, 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 pelos processos acima mencionados, ou ainda, eliminando-se incongruências acaso existentes. O banco de dados definitivo, assim criado, foi então exportado para os pacotes de análise estatística do programa SPSS 10.0 (SPSS Co, Chicago, IL, USA), sendo ainda submetido a testes de consistência e limpeza das informações, gerando-se cópias de segurança em *pen-drives*.

### 3.12.2 Análise dos dados

A análise dos dados foi realizada pela Dra. Sirlei Siani Morais, membro do Serviço de Estatística do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, utilizando-se o *software* estatístico SPSS 10.0 (SPSS Co, Chicago, IL, USA).

Os dados foram descritos através de médias, desvios-padrão, medianas, mínimos, máximos, frequências absolutas (n) e relativas (%). Os testes utilizados foram os de comparação de médias: T de Student pareado; de medianas: Mann-Whitney, qui-quadrado ou exato de Fisher; e o coeficiente de correlação de Spearman.

O estudo da hemoglobina, antes e depois do parto foi avaliado através de ANOVA para medidas repetidas, onde foram verificados o efeito do tempo (se existe diferença entre a hemoglobina pré e pós-parto, independente do uso do misoprostol) e o efeito do grupo (se o uso do misoprostol alterou o valor da hemoglobina).

### 3.13 Aspectos éticos

A presente pesquisa atendeu aos postulados da Declaração de Helsinque emendada em Edinburgo em outubro de 2000, e seguiu os termos preconizados pelo Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996) para pesquisa em seres humanos. Todas as gestantes foram incluídas após o livre consentimento, obtido por escrito após a informação que lhes foi dada pelos pesquisadores (Apêndice B). O projeto teve início depois da aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (UFC) para a linha de pesquisa em indução do parto com misoprostol da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand. Com o surgimento do Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, fez-se também necessária a aprovação pelo comitê dessa instituição (Anexo A).

Os pesquisadores se comprometeram a publicar o estudo independentemente dos resultados obtidos. As gestantes foram informadas claramente das finalidades da pesquisa, e do que poderia acontecer com ela e com seu feto/recém-nascido com a utilização dos medicamentos e participaram da mesma apenas quando foi dado o consentimento. As gestantes que não assinaram o termo de consentimento, não tiveram qualquer modificação no seu atendimento. Cada gestante pôde retirar-se da pesquisa, a qualquer momento, caso julgasse necessário. Foi garantido o seu anonimato, bem como o sigilo de informações que permitissem a sua identificação ou de seu RN.



## 4 RESULTADOS

Durante o estudo foram acompanhadas 101 gestantes, no período de 01 de fevereiro de 2008 a 31 de janeiro de 2009, com no mínimo 14 e no máximo 40 anos. A média (dp) de idade encontrada foi de 24.5 (6.2) anos.

A paridade mínima observada foi 0, enquanto a máxima foi 6 partos prévios, apresentando média (dp) de 0.5 (1.0). 60 pacientes eram nulíparas, correspondendo a 59.4% do total.

Por meio de ultrassonografia (USG), evidenciou-se idade gestacional variando entre 34.8 e 42.1 semanas, com média (dp) de 39.5 (1.8). Quando a idade da gestação foi avaliada tomando-se como base a última menstruação (UM), encontrou-se variação de 34.2 a 42.8 semanas, com média (dp) de 39.6 (2.1). 19.8% das pacientes não souberam informar a data da UM (Tabela 1).

Tabela 1 - Características das gestantes submetidas à indução do parto com misoprostol

Variável	n	média	desvio- padrão	mínimo	máximo
Idade	101	24.5	6.2	14.0	40.0
Gestações	101	1.7	1.3	1.0	8.0
Paridade	101	0.5	1.0	0.0	6.0
Idade gestacional pela última menstruação	81	39.6	2.1	34.2	42.8
Idade gestacional pela ultrassonografia	101	39.5	1.8	34.8	42.1
Idade gestacional pela última regra ou ultrassonografia*	101	39.7	2.0	34.2	42.8

\*assumido valor da ultrassonografia somente se o valor pela última menstruação não for conhecido

Em 42.5% dos casos (43 pacientes) a indução do trabalho de parto deveu-se a gestações prolongadas. As síndromes hipertensivas aparecem como segundo maior motivo, correspondendo a 24.7% de todas as gestantes (25 pacientes). Todas as outras causas somadas foram responsáveis por 32,8% das induções (33 pacientes) (Tabela 2).

Tabela 2 - Principais causas da indicação de indução

Indicação da indução	Nº casos	%
Gestação prolongada	43	42.5
Síndromes hipertensivas	25	24.7
Outros	33	32.8
Total	101	100.0

A mediana do Bishop inicial (Bishop 1) foi 3.0 e a mediana do número de doses de misoprostol utilizadas na indução do parto foi 2.0 doses. Avaliando-se a correlação entre o número de doses de misoprostol e o escore Bishop 1, observou-se que o coeficiente de correlação foi significativo ( $p = 0.0059$ ) e negativo, mostrando correlação significativa e inversamente proporcional ( $r$  de  $-0.27$ ), porém com valor considerado fraco (Figura 2).

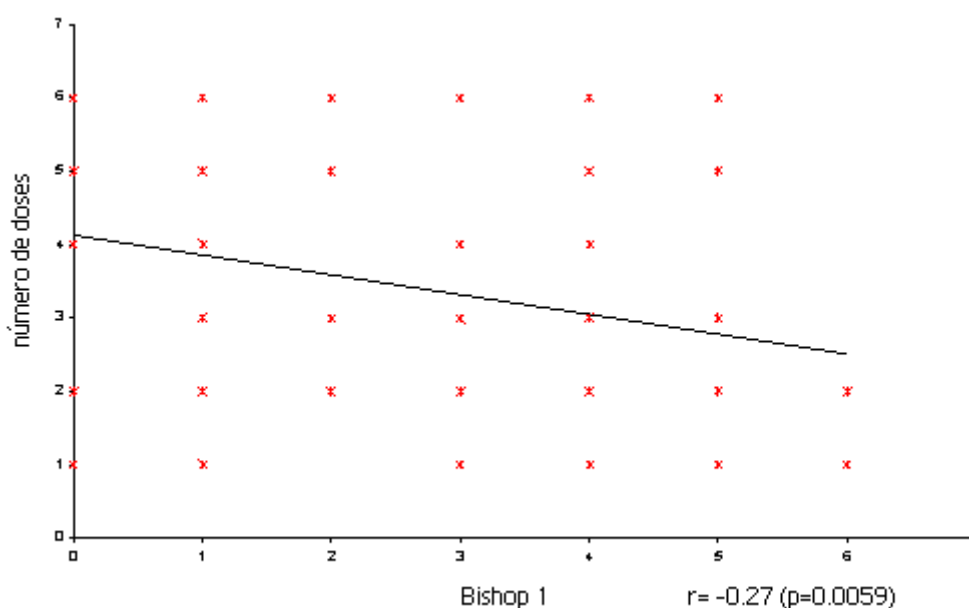


Figura 2 – Correlação entre o número de doses de misoprostol e o Escore BISHOP1

Após a administração da droga, 55 pacientes (54.4%) evoluíram para parto vaginal, sendo dois deles ultimados com fórceps de alívio, enquanto as outras 46 gestantes (45.6%) foram submetidas à cesárea (Figura 3).

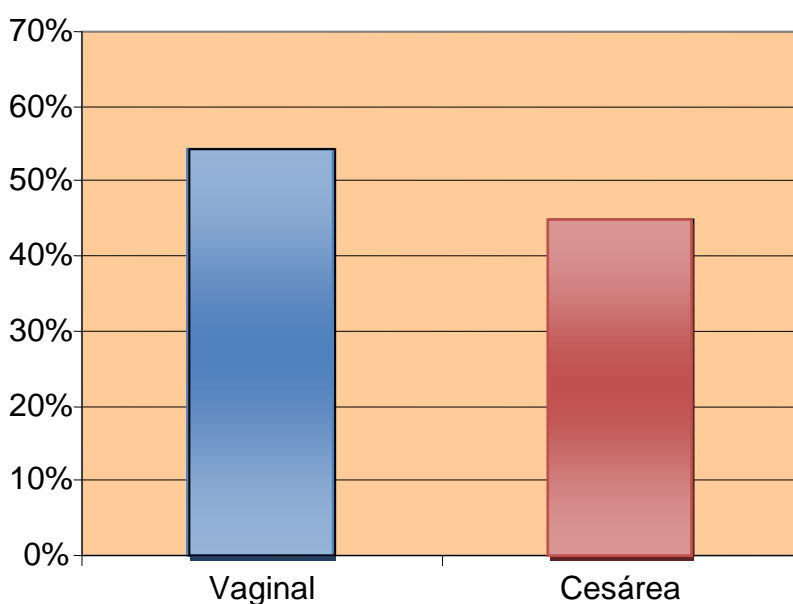


Figura 3 – Via de parto

Quanto à duração do trabalho de parto com evolução para parto vaginal (55 casos), 42 casos (76.4%) apresentaram duração de até 6 horas e 13 casos apresentaram duração de 6 a 12 horas, observando-se média (dp) de 268 (144.4) minutos. Em 58.1% dos partos vaginais (32 casos) utilizou-se ocitocina, com média (dp) de 180.7 (162.8) minutos (Tabela 3).

Tabela 3 – Tempo de duração do trabalho de parto e do uso de ocitocina nos partos vaginais em minutos

Variável	n	média	desvio-padrão	mínimo	máximo
Duração do trabalho de parto	55	268.0	144.4	58.0	677.0
Tempo do uso de ocitocina	32	180.7	162.8	3.0	665.0

Quando da indicação de cesárea, observou-se que 59% (27 casos) aconteceram por conta de malogro de indução, 21.7% (10 casos) foram por sofrimento fetal agudo, 8.6% (4 casos) ocorreram devido a algum tipo de distócia durante o trabalho de parto, 8.6% (4 casos) tiveram sua etiologia em uma síndrome hipertensiva e apenas 2.1% (um caso) devido a sangramento transvaginal intenso (Tabela 4).

Tabela 4 – Indicação de cesárea

Causas da indicação de cesariana	Nº casos	%
Malogro de indução	27	59.0%
Sufrimento fetal agudo	10	21.7%
Distócia	4	8.6%
Síndromes hipertensivas	4	8.6%
Sangramento transvaginal intenso	1	2.1%
Total	46	100.0%

O líquido amniótico evidenciado durante o trabalho de parto estava claro em 91.1% dos casos (92 pacientes) e meconial em 8.9% dos mesmos (9 pacientes) (Tabela 5).

Tabela 5 – Características do líquido amniótico

Líquido amniótico	Nº casos	%
Claro	92	91.1
Meconial	9	8.9
Total	101	100.0

Observou-se ainda, ao longo do trabalho de parto, que 27.7% das pacientes apresentaram náuseas e 18.8% evoluíram com vômitos. Hipertermia e diarreia foram relatadas por 4.9% e 2.9% das pacientes, respectivamente. Não houve casos de taquissístolia e hiperestimulação (Tabela 6).

Tabela 6 – Intercorrências durante o trabalho de parto

Intercorrências	Nº casos	%
Náuseas	28	27.7
Vômitos	19	18.8
Hipertermia	5	4.9
Diarreia	3	2.9

Com o objetivo de analisar o peso fetal estimado pela ultrassonografia versus o peso do RN ao nascer, foi utilizado o teste T de Student pareado (por se tratar de

medidas no mesmo sujeito e de mesma natureza), verificando-se que existe diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) entre o peso estimado pela ultrasonografia (com média de  $3189.8 \pm 395.6$ ) e peso ao nascer (média de  $3327.5 \pm 450.7$ ). Em seguida, calculou-se a diferença percentual entre o peso ao nascer e o peso estimado pela ultrasonografia para cada RN, obtendo-se média (dp) de 3,51% (9,67) (Tabela 7).

Tabela 7 – Estudo de médias e desvios do peso fetal

Variável	n	média	desvio- padrão	mediana
Peso fetal estimado pela USG	101	3189.8	395.6	3190.0
Peso do RN ao nascer	101	3327.5	450.7	3360.0
Varição percentual do peso*	101	3,51	9,67	3,38

Teste T de Student pareado: peso pela USG X peso RN ( $p < 0.0001$ )

\* $(\text{peso pela USG} - \text{peso do RN}) \times 100 / \text{peso do RN}$

Teste T para verificar se o valor é diferente de zero ( $p = 0.0004$ )

No tocante à adequação do peso do recém-nascido em relação à idade gestacional, o estudo evidenciou crianças com peso adequado para a idade gestacional (AIG) em 86.1% dos casos, 9.9% dos recém-nascidos eram grandes para a idade gestacional (GIG) e 1.0% eram pequenos para a idade gestacional (PIG). A média (dp) do capurro foi 39.2 (1.7) semanas. Ocorreu infecção perinatal em 11,9% dos RNs (Tabela 8).

Tabela 8 – Resultados perinatais

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Peso do RN ao nascer</b>		
1500 a 2499g	4	4.0
2500 a 3999g	90	89.1
maior e igual a 4000g	7	6.9
<b>Adequação do peso do RN</b>		
PIG	1	1.0
AIG	90	89.1
GIG	10	9.9
<b>Apgar no 1º. minuto</b>		
menor que 7	15	14.9
maior e igual a 7	86	85.2
<b>Apgar no 5º. minuto</b>		
menor que 7	1	1.0
maior e igual a 7	100	99.0
<b>Capurro em semanas</b>		
0 a 37 semanas	9	8.9
37,1 a 40 semanas	62	61.4
40,1 a 41 semanas	17	16.8
41,1 a 42 semanas	13	12.9
<b>Classificação quanto à maturidade</b>		
Pré-termo	6	5.9
Termo	93	92.1
Pós-termo	2	2.0
<b>Infecção perinatal</b>		
Sim	12	11.9
Não	89	88.1

De um total de 101 casos, apenas 10 (9.9%) necessitaram de internamento do recém-nascido em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Nenhum óbito fetal ou neonatal foi relatado. O tempo de internamento apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) entre os internados em UTI neonatal e os não internados, sendo superior nos internados (média de  $5.7 \pm 1.8$  mediana de 6.5) do que nos não internados (media de  $2.7 \pm 2.3$  mediana de 2.0) (Tabela 9).

Tabela 9 – Estudo do tempo de internamento dos RNs

Internamento em UTI Neonatal	Tempo de internamento				
	média	desvio-padrão	mediana	mínimo	máximo
Sim (n=10)	5.7	1.8	6.5	3.0	8.0
Não (n = 91)	2.7	2.3	2.0	1.0	13.0

Teste de Mann-Whitney  $p < 0.0001$

Quando se realizou o estudo das variáveis segundo o tipo de parto (vaginal ou cesárea) separadamente, não foram encontradas associações significativas exceto no apgar de 1º. minuto com  $p = 0.0433$ , onde no parto vaginal apenas 7.5% tiveram Apgar menor do que 7, enquanto que na cesárea 21.7% tiveram Apgar menor que 7 (Tabela 10).

Tabela 10 – Estudo de variáveis segundo o tipo de parto

	Tipo de parto				Valor-p
	vaginal		cesárea		
	n	%	n	%	
<b>Idade</b>					1.0000
0 a 18 anos	10	(18.9)	8	(17.4)	
19 a 38 anos	41	(77.4)	37	(80.4)	
maior e igual a 39 anos	2	(3.8)	1	(2.2)	
<b>Gestações</b>					0.2781
1	32	(60.4)	27	(58.7)	
2	11	(20.8)	14	(30.4)	
3	4	(7.5)	4	(8.7)	
4 ou mais	6	(11.3)	1	(2.2)	
<b>Paridade</b>					0.4219
0	36	(67.9)	35	(76.1)	
1	11	(20.8)	8	(17.4)	
2	3	(5.7)	2	(4.3)	
3	0	(0.0)	1	(2.2)	
4 ou mais	3	(5.7)	0	(0.0)	
<b>Bishop na dose 1</b>					0.5009
0	4	(7.5)	4	(8.7)	
1	3	(5.7)	7	(15.2)	
2	7	(13.2)	7	(15.2)	
3	14	(26.4)	13	(28.3)	
4	13	(24.5)	11	(23.9)	
5	7	(13.2)	3	(6.5)	
6	5	(9.4)	1	(2.2)	
<b>Apgar no 1º. minuto</b>					0.0433*
menor que 7	4	(7.5)	10	(21.7)	
maior e igual a 7	49	(92.5)	36	(78.3)	
<b>Apgar no 5º. minuto</b>					0.4646
menor que 7	0	(0.0)	1	(2.2)	
maior e igual a 7	53	(100.0)	45	(97.8)	

Teste exato de Fisher/ \*teste de qui-quadrado

Ao analisar os dados relativos à perda sanguínea nos partos vaginais, encontrou-se que a média (dp) da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto no grupo cujas gestantes se submeteram ao parto vaginal induzido foi 12.0 (1.2)mg/dl e 10.4 (1.8)mg/dl, respectivamente. Portanto, a queda pós-parto da hemoglobina nesse grupo foi 1.6 (1.4)mg/dl. Por outro lado, média (dp) da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto no grupo cujas gestantes se submeteram ao parto vaginal desencadeado espontaneamente foi 11.9 (1.1)mg/dl e 10.5 (1.4)mg/dl, respectivamente. Consequentemente, a queda pós-parto da hemoglobina nesse grupo foi 1.4 (1.0)mg/dl (Tabela 11). Enquanto que ao analisar os dados relativos à



perda sanguínea nas cesáreas, encontrou-se que a média (dp) da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto no grupo cujas gestantes se submeteram à cesárea com tentativa de indução prévia foi 12.0 (1.2)mg/dl e 10.6 (1.3)mg/dl, respectivamente. Portanto, a queda pós-parto da hemoglobina nesse grupo foi 1.5 (1.0)mg/dl. Por outro lado, média (dp) da dosagem de hemoglobina pré e pós-parto no grupo cujas gestantes se submeteram à cesárea eletiva foi 12.3 (1.5)mg/dl e 10.6 (1.5)mg/dl, respectivamente. Consequentemente, a queda pós-parto da hemoglobina nesse grupo foi 1.8 (1.1)mg/dl (Tabela 12).

O estudo da hemoglobina foi avaliado através de ANOVA para medidas repetidas, onde foram verificados o efeito do tempo (se existe diferença entre pré e pós-parto, independente do uso de misoprostol) e se o uso de misoprostol (grupos com misoprostol e sem misoprostol) alterou diferentemente o valor da hemoglobina (efeito do grupo). Foram observadas diferenças significativas no tempo, em ambos os tipos de partos ( $p < 0.0001$ ), mas não entre os grupos ( $p > 0.05$ ) (Tabela 11 e 12). Portanto, existem diferenças significativas entre a hemoglobina pré e pós-parto ( $p < 0.0001$ ), porém as diferenças são proporcionais em ambos os grupos, ou seja, a diferença ocorre tanto no grupo que fez uso do misoprostol quanto no grupo que não fez uso do misoprostol (a diminuição foi a mesma em ambos os grupos), tanto na cesárea ( $p=0.6845$ ) quanto no parto normal ( $p=0.2694$ ) (Figuras 4 e 5). Para esta análise, não consideramos os dois casos de parto fórceps, pois estes estão relacionados a uma maior perda sanguínea devido a maior lesão de tecidos maternos.

Tabela 11 – Estudo da hemoglobina no parto vaginal

Hemoglobina	Com misoprostol (n =53)		Sem misoprostol (n=30)		Efeito do grupo	Efeito do tempo
	média	desvio-padrão	média	desvio-padrão		
<b>Parto vaginal</b>					0.2694	< 0.0001
Pré-parto	12.0	1.2	11.9	1.1		
Pós-parto	10.4	1.8	10.5	1.4		
Pré-parto menos pós-parto	1.6	1.4	1.4	1.0		

ANOVA para medidas repetidas

Tabela 12 – Estudo da hemoglobina na cesárea

Hemoglobina	Com misoprostol (n =46)		Sem misoprostol (n =30)		Efeito do grupo	Efeito do tempo
	média	desvio-padrão	média	desvio-padrão		
<b>Cesárea</b>					0.6845	< 0.0001
Pré-parto	12.0	1.2	12.3	1.5		
Pós-parto	10.6	1.3	10.6	1.5		
Pré-parto menos pós-parto	1.5	1.0	1.8	1.1		

ANOVA para medidas repetidas

No parto vaginal, não houve diferenças significativas entre os grupos com misoprostol e sem misoprostol ( $p = 0.2694$ ), somente entre o pré e pós-parto ( $p < 0.0001$ ) (Figura 4).

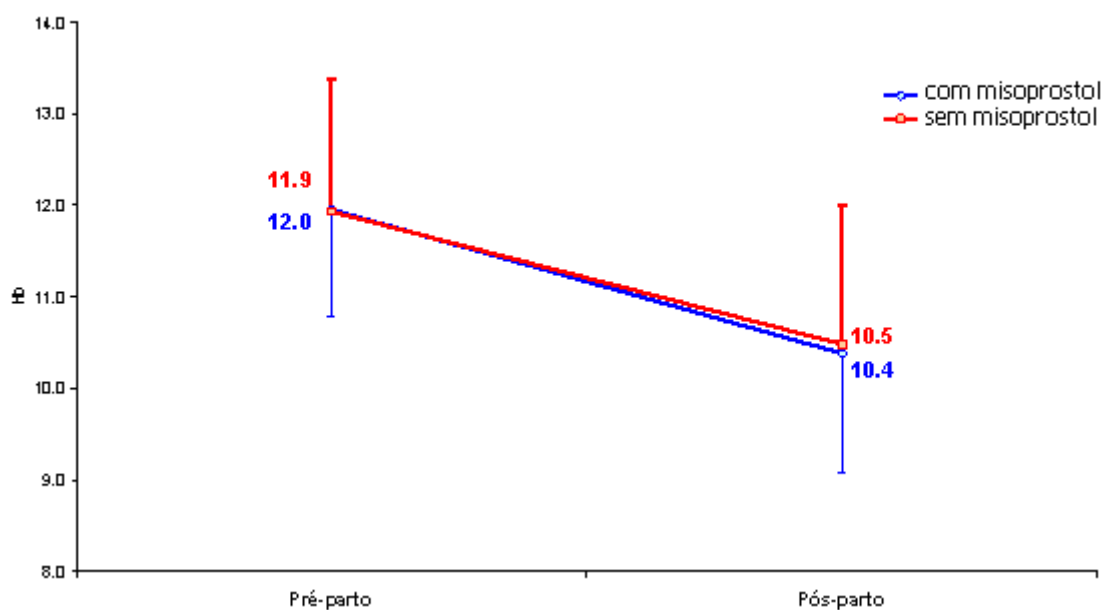


Figura 4 - Evolução da hemoglobina no parto vaginal

No parto cesariana, não houve diferenças significativas entre os grupos com misoprostol e sem misoprostol ( $p = 0.6845$ ), somente entre o pré e pós-parto ( $p < 0.0001$ ) (Figura 5).

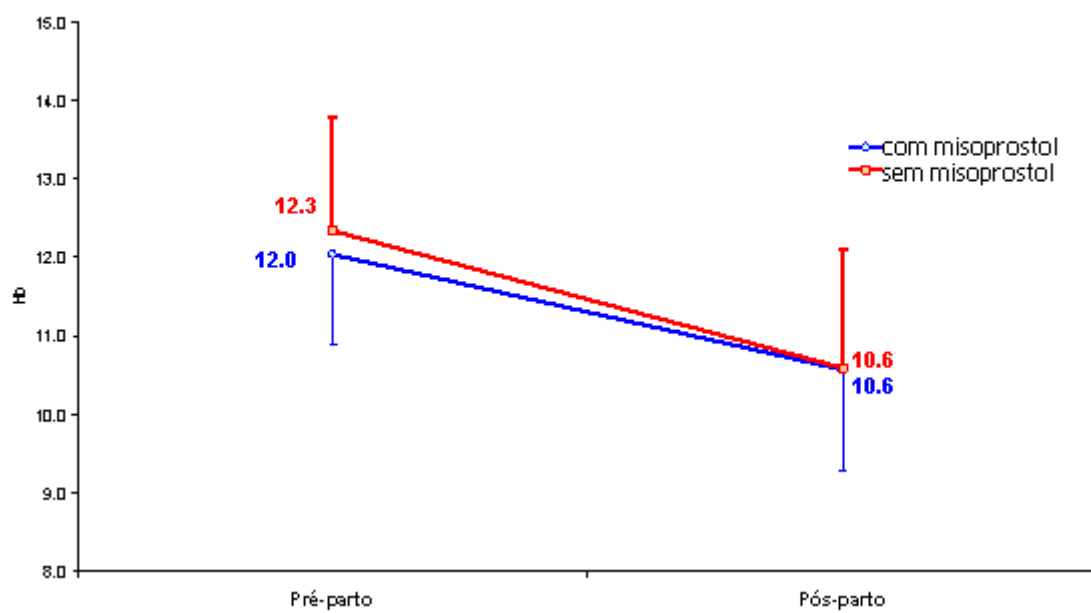


Figura 5 – Evolução da hemoglobina na cesárea

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo, utilizou-se o misoprostol na dose de 25mcg, via vaginal, a cada 6 horas. Zieman *et al.* (1997) realizaram o primeiro estudo farmacocinético do misoprostol por essa via, observando que a concentração plasmática aumentava gradualmente e atingia o nível máximo após 70-80 minutos e então declinava lentamente, podendo-se ainda detectar a droga após 6 horas da administração. Como também observou que a dose de 25mcg foi suficiente para desencadear o trabalho de parto sem, entretanto, aumentar a frequência de alterações da contratilidade uterina. Esta orientação já foi preconizada pelo *American College of Obstetrics and Gynecology*, para recomendações pertinentes ao uso do misoprostol na prática clínica diária.

Observou-se efetividade na indução do trabalho de parto em 73.2% do total de casos e na sua evolução para parto vaginal em 54.4% dos mesmos. Esses resultados estão de acordo com os de diversos outros estudos, documentando a eficácia do misoprostol para indução do trabalho de parto com feto vivo. A taxa de sucesso da indução com esta droga costuma ser elevada quando comparada com outros métodos de indução (SANCHEZ-RAMOS; KAUNITZ, 2000; ALFIREVIC; WEEKS, 2006; HOFMEYR; GÜLMEZOGLU, 2003).

É importante salientar que as pacientes participantes deste estudo apresentavam gestações com um potencial aumentado para parto abdominal, uma vez que as gestações eram de risco elevado. Isto pode ter sido responsável por uma taxa alta de cesáreas, na ordem de 45.5%. Por outro lado, esta taxa pode vir a refletir, também, uma peculiaridade na conduta obstétrica adotada no serviço.

Esse valor contrasta com os resultados divulgados na literatura, onde as taxas de cesáreas variam entre 3,1% e 38,9% (WING, 1999; SANCHEZ-RAMOS; KAUNITZ, 2000; HOW *et al.*, 2001; HOFMEYR; GULMEZOGLU, 2003). Sanchez-Ramos e Kaunitz (2000) publicaram uma metanálise sobre o impacto do uso de misoprostol na taxa de cesáreas analisando os dados de 44 ensaios clínicos randomizados. Os resultados desta metanálise evidenciaram que a taxa global de cesáreas e a taxa de cesáreas por falha de indução foram significativamente mais baixas entre as pacientes que receberam misoprostol.

As cesarianas tiveram como principais causas o malogro de indução (59%), o sofrimento fetal (21.7%) e as distócias (8.6%). O malogro ocorreu em 26.7% das

induções, incidência relevante que pode ter sido oriunda da utilização de uma dose de 25mcg enquanto outros ensaios utilizaram 50mcg. Pode, ainda, ter se dado por um número reduzido de doses, também quando comparado a outras pesquisas. No estudo de Moraes Filho *et al.* (2005), a taxa de falha foi bem menor, em torno de 7,5%; porém, é possível que esta diferença se deva ao maior número de doses de misoprostol utilizadas em sua pesquisa, que foi de até oito comprimidos (200mcg), enquanto que o nosso estudo utilizou até seis comprimidos (150mcg).

É preciso salientar que 43% das pacientes induzidas tinham suspeita de gestação prolongada. Nessa condição, os índices de Bishop desfavoráveis podem refletir, por si só, uma desproporção céfalo-pélvica relativa, na qual a cérvix uterina não se modifica por conta da ausência de insinuação do pólo cefálico, que é habitualmente necessária para o desencadeamento do reflexo de Ferguson, aquele que estimula a contratilidade uterina (SMITH; FRENCH, 2001). Sendo assim, quando se estimula artificialmente o trabalho de parto, a indução pode ser bem sucedida, mas a via de parto vai depender, entre outros fatores, de uma adequada proporção céfalo-pélvica. Além do mais, o risco de cesárea por sofrimento fetal também é maior em gestações prolongadas (CHAUHAN *et al.*, 2003).

Em relação às outras indicações, destacamos as síndromes hipertensivas, como hipertensão arterial crônica e pré-eclampsia, responsáveis por 8.6% das cesáreas. Os distúrbios hipertensivos se associam ao comprometimento da perfusão útero-placentária, com redução das reservas de oxigênio do concepto. Portanto, de maior risco para sofrimento fetal agudo. Vale salientar que um risco aumentado de cesárea em pacientes com pré-eclampsia já foi demonstrado em outra pesquisa (XENAKIS *et al.*, 1997). Deve-se destacar, ainda, que nestas gestantes é frequente o uso de sulfato de magnésio como profilaxia anticonvulsivante, o que pode ter interferido com a efetividade da indução. Esta hipótese foi apontada por Seyb *et al.* (1999), que descreveram risco 2,18 vezes maior de cesárea em gestantes submetidas à indução eletiva usando sulfato de magnésio.

Destacamos também que outro fator importante de aumento do risco de cesárea após a indução, conforme já descrito por Seyb *et al.* (1999), é a nuliparidade. No presente estudo, 59.4% das pacientes eram nulíparas. Esta proporção elevada pode ter contribuído para a elevação da taxa de cesárea.

O escore de Bishop inicial é um dos mais importantes preditores do sucesso da indução (WILLIAMS *et al.*, 1997; SEYB *et al.*, 1999; SAMPAIO *et al.*, 2004). Nesta

pesquisa, avaliando-se a correlação entre o número de doses de misoprostol e o escore Bishop<sup>1</sup>, observou-se que o coeficiente de correlação foi significativo ( $p = 0.0059$ ) e negativo, mostrando correlação significativa e inversamente proporcional ( $r = -0.27$ ), porém com valor considerado fraco. Em outras palavras, quanto menor o Bishop inicial, mais imaturo é o colo, sendo necessário maior número de doses de misoprostol para que ele possa agir no estroma do tecido conjuntivo desintegrando e dissolvendo o colágeno (EL-REFAEY *et al.*, 1994). Nesta casuística, a mediana do Bishop inicial foi 3.0 e a mediana do número de doses de misoprostol utilizadas na indução do parto foi 2.0 doses.

Com relação a duração do trabalho de parto que evoluiu para parto vaginal (55 casos), 42 casos (76.4%) apresentaram duração (fase ativa) de até 6 horas e 13 casos apresentaram duração (fase ativa) de 6 a 12 horas. Das 101 pacientes induzidas, 31,6% fizeram uso de ocitocina, com média (dp) de tempo de uso de 180.7 (162.8) minutos. Feitosa *et al.* (2006), em um ensaio clínico duplo-cego e randomizado, ao analisarem pacientes induzidas com 25mcg de misoprostol, via vaginal, a cada 6 horas, ou seja, utilizando a mesma dosagem deste estudo, relatou que 35% de suas pacientes utilizaram ocitocina durante o trabalho de parto, percentual semelhante ao encontrado nesta pesquisa.

O líquido amniótico evidenciado durante o trabalho de parto estava claro em 91.1% dos casos (92 pacientes) e meconial em 8.9% dos mesmos (9 pacientes). Calder *et al.* (2008) em um estudo multicêntrico, realizado para comparar misoprostol intravaginal com dinoprostona, encontraram uma frequência maior (15%) de líquido meconial em um universo de 316 pacientes que receberam inicialmente 25mcg de misoprostol, via vaginal (50mcg em nulíparas com Bishop  $\leq 4$ ), seguido de 25mcg após 4 e 8 horas. O achado de significativo aumento da frequência de líquido meconial em partos induzidos com o misoprostol, quando comparado com partos não-induzidos, é bastante estudado. Wing *et al.* (1995) sugeriram a possibilidade da passagem de mecônio em resposta a hiperestimulação uterina ou a um efeito direto da absorção de metabólitos do misoprostol no trato gastrointestinal fetal. Mitri *et al.* (1987) observaram um incremento na taxa de líquido meconial em mulheres que tinham ingerido óleo de rícino casualmente e sugeriram um possível efeito direto dos seus metabólitos no intestino fetal. É improvável que pequena quantidade de óleo de rícino hidrogenado encontrado nos comprimidos de misoprostol (CHUCK, 1995) tivesse algum efeito farmacológico, mas a possibilidade que metabólitos do

misoprostol possam estimular diretamente o intestino fetal é válida. Matonhodze (2002) mostrou *in vitro* o efeito do misoprostol no íleo de ratos, como também no miométrio de ratas.

Observou-se ainda, ao longo do trabalho de parto, que 27.7% das pacientes apresentaram náuseas e 18.8% evoluíram com vômitos. As náuseas e os vômitos podem ocorrer e cessam 2 a 6 horas após a administração do misoprostol. Hipertermia e diarreia foram relatadas por 4.9% e 2.9% das pacientes, respectivamente. A febre está comumente associada ao uso do misoprostol e costuma ter resolução dentro de 24 horas. A diarreia pode seguir-se à administração do misoprostol, mas não costuma durar mais que um dia. Calder *et al.* (2008) encontraram uma frequência menor de náuseas (5.7%) e diarreia (1%), porém semelhante de vômitos (19.6%) e febre (6%).

Com o objetivo de analisar o peso fetal estimado pela ultrassonografia versus o peso do RN ao nascer, foi utilizado o teste T de Student pareado (por se tratar de medidas no mesmo sujeito e de mesma natureza), e verificando-se diferença estatística significativa ( $p < 0.0001$ ) entre o peso estimado pela ultra-sonografia (com média de  $3189.8 \pm 395.6$ g) e peso ao nascer (média de  $3327.5 \pm 450.7$ g). Entretanto, a diferença absoluta entre essas médias foi de apenas 137.7g. O erro percentual entre o peso estimado pela ultra-sonografia e o peso ao nascer para cada RN, obtida pela fórmula  $(\text{peso pela USG} - \text{peso do RN}) \times 100 / \text{peso do RN}$ , apresentou média (dp) de somente 3,51 (9,67)%. Portanto, existe diferença estatística entre o peso estimado pela ultra-sonografia e o peso ao nascer, mas esta diferença não é clinicamente relevante. Ben-Haroush *et al.* (2004) avaliaram a acurácia da ultrassonografia em estimar o peso fetal antes da indução do parto em 840 mulheres, cujos partos ocorreram após 1 a 3 dias, encontrando uma diferença absoluta de médias de  $227 \pm 197$ g e concluindo que o peso fetal estimado estava altamente correlacionado com o peso ao nascer. Mais recentemente, Peregrine *et al.* (2007) realizaram ultrassonografia imediatamente antes da indução do parto em 262 mulheres e efetuaram um estudo para avaliar a acurácia da estimativa ultrasonográfica do peso fetal em predizer o peso ao nascer. Utilizando a fórmula Hadlock, também utilizada neste estudo, os autores encontraram, de forma semelhante a esta pesquisa, uma diferença estatisticamente significativa entre o peso estimado pela ultra-sonografia e o peso ao nascer ( $p < 0.01$ ), entretanto a diferença de médias (peso estimado pela USG – peso ao nascer) foi apenas  $-273 \pm$

387g. O erro percentual em média (dp) foi -7.6 (10.6)%. Portanto, o peso fetal estimado pela ultrassonografia antes da indução do parto esteve altamente relacionado com o peso ao nascer neste estudo, corroborando com o que já havia sido relatado em pesquisas anteriores.

No tocante à adequação do peso do recém-nascido em relação à idade gestacional, o estudo evidenciou crianças com peso adequado para a idade gestacional (AIG) em 86.1% dos casos, 9.9% dos recém-nascidos eram grandes para a idade gestacional (GIG) e 1.0% eram pequenos para a idade gestacional (PIG). A média (dp) do capurro foi 39.2 (1.7) semanas. A principal causa de indução do nosso estudo foi o pós-datismo (42.5%). Esse fator influencia para que a média do capurro seja elevada.

De um total de 101 casos, apenas 10 (9.9%) necessitaram de internamento do recém-nascido em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal. Os outros 90.1% (91 casos) não precisaram de tais cuidados. Crane *et al.* (2006) em uma revisão sistemática, na qual a admissão de RNs em UTI neonatal foi avaliada em 9 estudos, englobando um total de 801 pacientes que tiveram seus partos induzidos com misoprostol vaginal, relataram 53 internações (6,6%), percentual menor que o encontrado nesta pesquisa. Na casuística deste estudo, o tempo de internamento apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) entre os internados em UTI neonatal e os não internados, sendo superior nos internados (média de  $5.7 \pm 1.8$  e mediana de 6.5 dias) em detrimento dos não internados (media de  $2.7 \pm 2.3$  mediana de 2.0 dias). Isso é claramente compreendido devido a maior complexidade de patologias dos recém-nascidos admitidos na UTI neonatal. Nenhum óbito fetal e neonatal foi relatado.

Ao se realizar o estudo das variáveis segundo o tipo de parto (vaginal ou cesárea) separadamente, não foram encontradas associações significativas, exceto no Apgar de 1º. minuto com  $p = 0.0433$ , onde no parto vaginal apenas 7.5% tiveram Apgar menor do que 7, enquanto que na cesárea 21.7% tiveram Apgar menor que 7. Essa frequência aumentada de Apgar de 1º. minuto menor que 7 na cesárea pode ser fundamentada no fato de que uma das suas indicações ter sido sofrimento fetal agudo (21.7% das cesáreas neste estudo), que está relacionado com piores condições ao nascer. Entretanto, das 101 pacientes induzidas, apenas um RN (0,9%) apresentou Apgar de 5º. minuto menor que 7, que reflete melhor o prognóstico do RN, e este nasceu através de cesárea. Vários trabalhos também



encontraram frequências baixas do Apgar de 5º. minuto menor que 7 em suas casuísticas, tais como Bartusevicius (2006), Feitosa *et al.* (2006) e Crane *et al.* (2006), que apresentaram frequência igual a 2.9%, 3% e 3.8%, respectivamente. Denguezli (2007) observou que nenhum dos RNs, em seu estudo, apresentou Apgar de 5º. minuto menor que 7. Calder *et al.* (2008), Sousa *et al.* (2008) e Cheng *et al.* (2008) relataram frequências do Apgar de 5º. minuto menor que 7 igual a 0.3%, 2.4% e 5.7%, respectivamente.

Neste trabalho, a perda sanguínea, estimada pela queda da hemoglobina no pós-parto (Hb pré-parto menos Hb pós-parto), expressa em média (dp) mg/dl, foi no parto vaginal com indução pelo misoprostol igual a 1.6 (1.4), na cesárea com tentativa de indução prévia pelo misoprostol igual a 1.5 (1.0), no parto vaginal desencadeado espontaneamente igual a 1.4 (1.0) e na cesárea eletiva igual a 1.8 (1.1).

Estefan *et al.* (2006) avaliaram a perda sanguínea, também utilizando a queda da hemoglobina no pós-parto, no parto vaginal espontâneo e na cesárea eletiva, encontrando os seguintes valores, expressos em média (dp), 1.3 (1.1) e 1.8 (1.1)mg/dl, respectivamente ( $p < 0.001$ ). Esses valores são semelhantes aos que foram encontrados no grupo controle desta pesquisa de parto vaginal e cesárea sem uso de misoprostol, que apresentaram 1.4 (1.0) e 1.8 (1.1)mg/dl, respectivamente.

Elsedeek *et al.* (2009), avaliaram a perda sanguínea durante o parto vaginal em pacientes que foram induzidas com misoprostol 50mcg via vaginal e, se nenhuma contração surgisse, uma nova dose de 50mcg seria administrada com o intervalo de 6 horas. Os autores avaliaram a perda sanguínea através da queda pós-parto do hematócrito, obtendo uma média igual a 6.90mg/dl. Considerando que a hemoglobina corresponde a terça parte do hematócrito, pode-se concluir que a média da hemoglobina seria por volta de 2.30mg/dl. Esse valor foi superior ao encontrado neste estudo, que usou uma dose de 25mcg vaginal a cada 6 horas com o máximo de 6 doses, cuja média da queda pós-parto de hemoglobina nos partos vaginais induzidos pelo misoprostol foi 1.6 mg/dl. Essa menor queda pós-parto da hemoglobina nesta pesquisa está relacionada com a menor dose de misoprostol utilizada.

Não encontramos na literatura nenhum trabalho que avaliasse o impacto da indução pelo misoprostol na perda sanguínea em paciente que se submeteram a

cesárea após tentativa de indução do parto. Nesses casos, esta pesquisa encontrou média (dp) na queda pós-parto de hemoglobina igual a 1.5 (1.0)mg/dl.

O estudo da hemoglobina anterior e posterior ao parto foi avaliado através de ANOVA para medidas repetidas, onde foram verificados o efeito do tempo (se existiu diferença entre pré e pós-parto, independente do uso de misoprostol) e se o uso de misoprostol (grupos com misoprostol e sem misoprostol) alterou diferentemente o valor da hemoglobina (efeito do grupo). Foram observadas diferenças significativas no tempo, em ambos os tipos de partos ( $p < 0.0001$ ), mas não entre os grupos ( $p > 0.05$ ). Portanto, existem diferenças significativas entre a hemoglobina pré e pós-parto ( $p < 0.0001$ ), porém as diferenças são proporcionais em ambos os grupos, ou seja a diferença ocorre tanto no grupo que fez uso do misoprostol quanto no grupo que não fez uso do misoprostol (a diminuição foi a mesma em ambos os grupo), tanto na cesárea ( $p = 0.6845$ ) quanto no parto normal ( $p = 0.2694$ ).

Por tudo isso, pode-se concluir que a queda da hemoglobina no pós-parto em todos os grupos é estatisticamente significante ( $p < 0.0001$ ), ou seja, a hemoglobina pode estimar a perda sanguínea no parto. Entretanto, avaliando o impacto da indução do parto com misoprostol na perda sanguínea durante o parto, observou-se que o misoprostol não aumentou a perda sanguínea tanto no parto vaginal induzido quando comparado com o parto vaginal espontâneo, quanto na cesárea com tentativa de indução prévia quando comparado com a cesárea eletiva. Em outras palavras, não houve diferenças significativas entre os grupos com misoprostol e sem misoprostol no parto vaginal ( $p = 0.2694$ ) e na cesárea ( $p = 0.6845$ ). Esses resultados podem ser frutos da utilização da dose de 25mcg de misoprostol, que possibilita alterações mais graduais no colo uterino, portanto mais fisiológicas.

Os dois trabalhos anteriores (ESTEFAN *et al.*, 2006; ELSEDEEK *et al.*, 2009), que avaliaram o impacto do misoprostol, utilizado na indução, na perda sanguínea durante o parto e o associaram a um incremento da perda sanguínea, utilizaram doses maiores de misoprostol. O primeiro usou 50 ou 100mcg, via vaginal, a cada 24 horas, com o máximo de duas doses. O segundo usou 50mcg, via vaginal, e, se nenhuma contração surgisse, uma nova dose de 50mcg seria administrada com o intervalo de 6 horas. Outro fator importante é que apesar de estatisticamente significante, o incremento de sangramento pelo misoprostol nesses trabalhos não tem significância clínica. Estefan *et al.* (2006) apresentaram média (dp) da perda sanguínea nos partos induzidos pelo misoprostol igual a 162.5 (190)ml, enquanto

que o seu grupo controle apresentou perda sanguínea igual a 100 (130)ml ( $p < 0.03$ ). Elsedeeck *et al.* (2009) compararam o sangramento de pacientes induzidas com misoprostol (média (dp) volume= 573.33 (207.62)ml ou média (dp) hematócrito= 6.90 (3.04)mg/dl) com o sangramento de pacientes induzidas com ocitocina (média (dp) volume= 473.00 (154.88)ml ou média (dp) hematócrito= 4.83 (1.74)mg/dl), obtendo  $p$  (volume)= 0.02 e  $p$  (hematócrito)= 0.001, ambos  $p < 0.05$ , ou seja, estatisticamente significante. Portanto, o aumento da perda sanguínea nos partos induzidos com misoprostol, em termos de volume, foi 62.5ml quando comparado com partos desencadeados espontaneamente (Estefan *et al.*, 2006) e 100.33ml quando comparado com partos induzidos pela ocitocina (Elsedeeck *et al.*, 2009). Apesar desses valores apresentarem significância estatística, não são significantes clinicamente na prática obstétrica.

Sabemos que o parto é resultado da ativação da cascata de proteínas associadas à contração, que retiram o útero do seu estado quiescente para o seu estado contrátil (LYE, 1994). Isso inclui proteínas gap-junction, ocitocina e seus receptores, receptores das prostaglandinas, enzimas de síntese, citocinas e componentes do mecanismo de sinalização celular. Um trabalho de parto de rápida progressão não é fisiológico e pode comprometer a adequada expressão de receptores moleculares como os da ocitocina que são requeridos para um efetivo controle da perda sanguínea após o delivramento. Além disso, a excessiva colagenose no colo uterino e segmento uterino inferior pela indução com o misoprostol em doses elevadas pode causar fragilidade dos tecidos e interferir com a retração efetiva requerida para cessar o sangramento após o parto. Por tudo isso, acreditamos que a dose de 25mcg de misoprostol, utilizada no neste estudo, está relacionada com um trabalho de parto mais progressivo e, portanto, não incrementa a perda sanguínea do parto.

Embora este estudo tenha apresentado significância estatística dentro do universo onde foi realizado, temos consciência que seus resultados não necessariamente representem todo o contexto fora desta maternidade. Sendo assim, defendemos a realização de grandes ensaios clínicos randomizados, no sentido de elucidar, de forma mais ampla, o impacto da indução do parto com misoprostol na perda sanguínea durante o parto.

## 6 CONCLUSÕES

- A indução do parto com misoprostol 25mcg, via vaginal, a cada 6 horas, com o máximo de 6 doses, não alterou a perda sanguínea no parto vaginal obtido por sucesso na indução e na cesárea com tentativa de indução prévia.
- A queda da hemoglobina em partos vaginais induzidos pelo misoprostol foi 1.6mg/dl e em cesáreas com tentativa de indução do parto pelo misoprostol foi 1.5mg/dl.
- A queda da hemoglobina em partos vaginais espontâneos foi 1.4mg/dl e cesarianas eletivas foi 1.8mg/dl.
- No parto vaginal, não houve diferenças estatisticamente significativas de perda sanguínea entre os grupos com uso de misoprostol e sem uso de misoprostol ( $p=0.2694$ ); na cesárea, também não houve diferenças significativas de perda sanguínea entre os grupos com uso de misoprostol e sem uso de misoprostol ( $p=0.6845$ ).

## REFERÊNCIAS

ACOG Committee Opinion. Number 283, May 2003. New U.S. Food and Drug Administration labeling on Cytotec (misoprostol) use and pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, v. 101, n. 5, Pt. 1, p.1049-1050, May 2003.

ALFIREVIC, Z.; WEEKS, A. Oral misoprostol for induction of labor. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 2, CD001338, Apr. 2006.

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

BARTUSEVICIUS, A.; BARCAITE, E.; KRIKSTOLAITIS, R.; GINTAUTAS, V.; NADISAUSKIENE, R. Sublingual compared with vaginal misoprostol for labour induction at term: a randomized controlled trial. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 113, n. 12, p. 1431-1437, 2006.

BEN-HAROUSH, A.; YOGEV, Y.; BAR, J.; MASHIACH, R.; KAPLAN, B.; HOD, M.; MEIZNER, I. Accuracy of sonographically estimated fetal weight in 840 women with different pregnancy complications prior to induction of labor. **Ultrasound. Obstet. Gynecol.**, v. 23, n. 2, p. 172-176, 2004.

BISHOP, E. H. Pelvic Scoring for elective induction. **Obstet. Gynecol.**, v. 24, n. 2, p. 266-268, 1964.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Disponível em:<<http://www.datasus.gov.br/conselho/resol96/RES19696.htm>>. Acesso em: 30 jun. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. 2002. Disponível em:<<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 30 jun. 2003.

CALDER, A. A.; LOUGHNEY, A. D.; WEIR, C. J.; BARBER, J. W. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 115, n. 10, p. 1279-1288, 2008.

CHAUHAN, S. P.; MAGANN, E. F.; SCOTT, J. R.; SCARDO, J. A.; HENDRIX, N. W.; MARTIN JUNIOR, J. N. Cesarean delivery for fetal distress: rate and risk factors. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v. 58, p. 337-350, 2003.

CHENG, S. Y.; MING, H.; LEE, J. C. Titrated oral compared with vaginal misoprostol for labor induction. **Obstet. Gynecol.**, v. 111, n. 1, p. 119-125, 2008.

CHUCK F.; HUFFAKER, J. Labor induction with intravaginal prostaglandin E1 (PGE1) (Nisoprostol, Cytotec) vs intracervical prostaglandin E2 (PGE2) (Dinoprostone, Prepidil gel): a randomized comparison. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 172, p. 424, 1995.

CRANE, J. M. G.; BUTLER, B.; YOUNG, D. C.; HANNAH, M. E. Misoprostol compared with prostaglandin E2 for labour induction in women at term with intact membranes and unfavourable cervix: a systematic review. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 113, n. 12, p. 1366-1376, 2006.

DENGUEZLI, W.; TRIMECH, A.; HADDAD, A.; HAJJAJI, A.; SAIDANI, Z.; FALEH, R.; SAKOUHI, M. Efficacy and safety of six hourly vaginal misoprostol versus intracervical dinoprostone: a randomized controlled trial. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 276, n. 2, p. 1119-1124, 2007.

ESTAFAN, E.; SPITZER, A.; SPITZER, M.; SUTIJA, V. G. The correlation of estimated blood loss with predelivery and postdelivery hemoglobin. **Obstet. Gynecol.**, v. 107, n. 4, p. 30S, 2006.

ELSEDEEK, M. S. H.; AWAD, E. E.; ELSEBAEY, S. M. Evaluation of postpartum blood loss after misoprostol-induced labour. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 116, n. 3, p. 431-435, 2009.

EL-REFAEY, H.; CALDER, L.; WHEATLEY, A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. **Lancet.**, v. 343, p. 1207-1209, 1994.

FEITOSA, F. E. L.; SAMPAIO, Z. S.; ALENCAR, Jr., C. A.; AMORIM, M. M. R.; PASSINI Jr, R. Sublingual vs. vaginal misoprostol for induction of labor. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v. 94, p. 91-95, 2006.

FRIENDLY, M. **The SAS System for Statistical Graphics**. 1<sup>st</sup> ed. Cary, NC: SAS Institute 1995. version 1.2 Disponível em: <<http://euclid.psych.yorku.ca/SCS/sasmac/ouhttp://www.yorku.ca/SCS/sasmac/footer.html>>. Acesso em: 26 June 2009.

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

HOFMEYR, G. J.; GULMEZOGLU, A. M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. **Cochrane Database Syst Rev.**, n.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 labour. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 185, p. 911-915, 2001.

JANSEN, A. J.; IENOBLE, P. J.; STEEGERS, E. A.; VAN RHENEN, D. J.; DUVEKOTT, J. J. Relationship between haemoglobin change and estimated blood loss after delivery. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 114, n. 5, p. 657, 2007.

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

LYE, S. J. The initiation and inhibition of labour: toward a molecular understanding. **Semin. Reprod. Endocrinol.**, v. 12, p. 284-294, 1994.

MANN, T. **Clinical guidelines**: using clinical guidelines to improve patient care within the NHS. London: HMSO, 1996.

MARGULIES, M.; CATUZZI P.; VOTO, L.S.; IMAZ, F.U. Induccion del trabajo de parto con un analogo de la PgE<sub>1</sub>. **Prensa Med. Arg.**, v. 78, p. 9-13, 1991.

MARIANI NETO, C.; LEÃO, E. J.; BARRETO, E. M. C. P.; KENJ, G.; AQUINO, M. M. A.; TUFFI, V. H. B. Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto. **Rev. Paul. Med.**, v. 105, p. 325-328, 1987.

MATONHODZE, B. B.; KATSOUKIS, L. C.; HOFMEYR, G. J. Labour induction and meconium: in vitro effects of oxytocin, dinoprostone and misoprostol on rat ileum relative to myometrium. **J. Perinat. Med.**, v. 30, p. 405-410, 2002.

MELO, A C.; MOURA, E.; ANSELMO, G.; MESQUITA, M.; AQUINO, M.; COSTA, R. **Normas para apresentação de trabalhos acadêmicos da Universidade Federal do Ceará**. Fortaleza: Comissão de Normalização da Biblioteca Universitária/UFC, 2007.

MEUNIER, A.; PETERSSON, A.; GOOD, L.; BERLIN, G. Validation of haemoglobin dilution method for estimation of blood loss. **Vox Sanguinis**, v. 95, n. 2, p. 120-124, 2008.

MITRI, F.; HOFMEYR, G. J.; VAN GELDEREN, C. J. Meconium during labour: self-medication and other associations. **S. Afr. Med. J.**, v. 71, p. 431-433, 1987.

MORAES FILHO, O. B.; CECCATTI, J.G.; FEITOSA, F. E. L. Métodos para indução do parto. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, n. 8, p. 493-500, 2005.

MUZONZINI, G.; HOFMEYR, G. J. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 4, CD004221, Oct. 2004.

PEREGRINE, E.; O'BRIEN, P.; JAUNIAUX, E. Clinical and ultrasound estimation of birth weight prior to induction of labor at term. **Ultrasound. Obstet. Gynecol.**, v. 29, n. 3, p. 304-309, 2007.

PHILLIP, H.; FLETCHER, H.; REID, M. The impact of induced labour on postpartum blood loss. **J. Obstet. Gynaecol.**, v. 24, n. 1, p. 12-15, 2004.

PITCHARD, J. A.; BALDWIN, R. M.; DICKEY, J. C.; WIGGINS, K. M. Blood volume changes in pregnancy puerperium: II. Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, caesarean section, plus total hysterectomy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 84, p. 1271-1282, 1962.

ROUSE, D.J.; OWEN, J.; HAUTH, J.C. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. **Obstet. Gynecol.**, v. 96, p. 671-677, 2000.

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. **Induction of labour**. London, 2001a. (Evidence-based Clinical. Guideline, n. 9).

\_\_\_\_\_. **The use and interpretation of cardiotocography in intrapartum fetal surveillance**. London, 2001b. (Evidence-based Clinical. Guideline n. 8). Disponível em <[http://www.rcog.org.uk/resources/public/rcog\\_intrapartum\\_fetal\\_surveillance.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/public/rcog_intrapartum_fetal_surveillance.pdf)>. Acesso em: 30 Aug. 2007.

SAMPAIO, Z. S.; ALENCAR JR, C. A.; FEITOSA, F. E. L.; AMORIM, M. M. R. Fatores associados ao parto vaginal em gestantes de alto risco submetidas à indução do parto com misoprostol. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 26, p. 21-29, 2004.

SANCHEZ-RAMOS, L.; KAUNITZ, A. M. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 43, p. 475-488, 2000.

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

SEYB, S. T.; BERKA, R. J.; SOCOL, M. L.; DOOLEY, S. L. Risk of cesarean delivery with elective induction of labour at term in nulliparous women. **Obstet. Gynecol.**, v. 94, p. 600-607, 1999.

SMITH, M.; FRENCH, L. Induction of labor for postdates pregnancy. **Clin. Fam. Pract.**, v. 3, p. 307-327, 2001.

SNEDECOR, W. G.; COCHRAN, W. G. **Statistical methods**. 8th. ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1989,

SOUZA, A. S. R.; AMORIM, M. M. R.; FEITOSA, F. E. L. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 115, p. 1340-1349, 2008.

VENTURA, S. J.; MARTIN, J. A.; CURTIN, S. C.; MATHEWS, T. J.; PARK, M. M. **Births**: final data for 1998. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2000. (National vital Statistics Reports, v. 48, n. 3).

WALLACE, G. Blood loss in obstetrics using a haemoglobin dilution technique. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 74, n. 1, p. 64-67, 1967.

WALRAVEN, G.; DAMPHA, Y.; BITTAYE, B.; SOWE, M.; HOFMEYR, J.; Misoprostol in the treatment of postpartum haemorrhage in addition to routine management: a placebo-randomised controlled trial. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 111, n. 9, p. 1014-1017, 2004.



WILLIAMS, M. C.; KRAMMER, J.; O'BRIEN, W. F. The value of the cervical score in predicting successful outcome of labor induction. **Obstet. Gynecol.**, v.90, p. 784-789, 1997.

WING, D. A.; JONES, M. M.; RAHALL, A.; GOODWIN, T. M.; PAUL, R. H. A comparison of misoprostol and prostaglandin E2 gel for perinduction cervical ripening and labor induction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 172, p. 1804-1810, 1995.

WING, D. A. Labor induction with misoprostol. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 181, p. 339-345, 1999.

XENAKIS, E. M.; PIPER, J. M.; FIELD, M.; CONWAY, D.; LANGER, O. Preeclampsia: is induction of labor more successful? **Obstet. Gynecol.**, v. 89, p. 600-603, 1997.

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, p. 88-92, 1997.

## APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

### INDUÇÃO DO PARTO - COLETA DE DADOS

NOME \_\_\_\_\_

PRONTUÁRIO (MEAC) \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO (HC) \_\_\_\_\_

IDADE \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ A \_\_\_\_ INDICAÇÃO \_\_\_\_\_

DUM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IG UM \_\_\_\_\_ IG USG \_\_\_\_\_

ILA \_\_\_\_\_ cm PESO FETAL ESTIMADO \_\_\_\_\_ gramas

CTG BASAL – NORMAL ( 1 ) SUBNORMAL ( 2 ) PATOLÓGICO ( 3 )

**MISOPROSTOL 25mcg, via vaginal, 8h, 14h e 20h por 2 dias**

**BISHOP MODIFICADO**

<b>PONTUAÇÃO</b>	0	1	2	3
<b>Alt. apresent.</b>	-3	-2	-1/0	1-2
<b>Dilatação</b>	0	1 – 2 cm	3 – 4 cm	> 4
<b>Comprimento</b>	>2 cm	1 – 2 cm	0.5 - 1 cm	< 0.5
<b>Consistência</b>	Firme	Intermediária	Amolecida	-
<b>Posição</b>	Posterior	Intermediária	Medianizada	-

**1ª dose** – horário - \_\_\_\_\_ h –

BISHOP INICIAL \_\_\_\_\_

**2ª dose** – horário - \_\_\_\_\_ h –

BISHOP - \_\_\_\_\_

**3ª dose** – horário - \_\_\_\_\_ h –

BISHOP - \_\_\_\_\_

**4ª dose** – horário - \_\_\_\_\_ h –

BISHOP - \_\_\_\_\_

**5ª dose** – horário - \_\_\_\_\_ h –

BISHOP - \_\_\_\_\_

**6ª dose** – horário - \_\_\_\_\_ h –

BISHOP - \_\_\_\_\_

OCITOCINA - NÃO ( 2 ) SIM ( 1 ) – DOSE \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_(h)

CTG INTRAPARTO – Taquissistolia ( 1 ) Hiperestimulação ( 2 )

Tocólise – NÃO ( 2 ) SIM ( 1 ) – DROGA \_\_\_\_\_

**PARTO** – DATA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ HORA \_\_\_\_\_h –

DURAÇÃO DO TRABALHO DE PARTO \_\_\_\_\_ horas

TIPO DE PARTO ( 1 ) vaginal ( 2 ) fórcepe ( 3 ) Cesárea

Indicação \_\_\_\_\_

ASPECTO DO LA NO MOMENTO DO PARTO – ( ) Claro ( ) Meconial

EFEITOS COLATERAIS

( 1 ) VÔMITOS ( 2 ) NÁUSEAS ( 3 ) HIPERTERMIA ( 4 ) DIARRÉIA

INTERCORRÊNCIAS NO PARTO : ( 1 ) SIM ( 2 ) NÃO

QUAL \_\_\_\_\_

INTERCORRÊNCIAS NO PUERPÉRIO; ( 1 ) SIM ( 2 ) NÃO

QUAL \_\_\_\_\_

### HEMOGLOBINA

ANTERIOR À INDUÇÃO \_\_\_\_\_

24 H APÓS O PARTO \_\_\_\_\_

### RECÉM-NASCIDO

RN Peso \_\_\_\_\_ gramas ( 1 ) PIG ( 2 ) AIG ( 3 ) GIG

APGAR 1º. \_\_\_\_\_ 5º. \_\_\_\_\_

CAPURRO \_\_\_\_\_ semanas

( 1 ) PRÉ-TERMO ( 2 ) TERMO ( 3 ) PÓS-TERMO

INFECÇÃO PERINATAL: ( 1 ) SIM ( 2 ) NÃO

INTERNAMENTO EM UTI NEONATAL: ( 1 ) SIM ( 2 ) NÃO

TEMPO DE INTERNAMENTO \_\_\_\_\_ DIAS

ÓBITO NEONATAL : ( 1 ) SIM ( 2 ) NÃO

CAUSA \_\_\_\_\_

## **APÊNDICE B – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA EM SERES HUMANOS**

A – INDUÇÃO DO PARTO COM FETO VIVO COM MISOPROSTOL VAGINAL – ENSAIO CLÍNICO ABERTO.

B – Pesquisador – Francisco Edson de Lucena Feitosa e Paulo César Praciano de Sousa.

C – Nome da Paciente - \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Tel. ( ) \_\_\_\_\_ Cel. ( ) \_\_\_\_\_

D – Em virtude dos elevados índices de cesárea e dos maiores riscos que esta operação acarreta para a paciente, quando comparada ao parto normal, nos propomos a estudar um medicamento com o intuito de induzir o parto normal e diminuir as taxas de cesáreas e conseqüentemente suas complicações.

E – A senhora será submetida a ecografia obstétrica abdominal e pela vagina, a exame para avaliar as batidas do coração do bebê e as contrações (cardiotocografia) e ao exame de toque. Estes procedimentos não acarretam riscos para sua saúde ou para a saúde do seu bebê.

F – Através da ecografia avaliaremos o peso do seu feto aproximadamente e a quantidade do líquido amniótico. Através do toque saberemos como está o colo do seu útero.

G – Será administrado misoprostol por via vaginal a cada 6 horas.

H – Este medicamento pode ocasionar o surgimento de náuseas, vômitos e diarreia. Ele também aumenta a freqüência e a intensidade das suas contrações. Ao participar da pesquisa a senhora estará submetida aos riscos inerentes ao trabalho de parto.

I – Após o início do medicamento o exame para avaliar as batidas do coração do bebê e as contrações será realizado a cada 2 horas em conjunto com o exame de toque. Para tanto, há necessidade de que a senhora esteja internada no Hospital.

J - A sua participação deverá ser de livre e espontânea vontade.



## ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**MATERNIDADE-ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND**  
 Rua Coronel Nunes de Melo, S/Nº - Rodolfo Teófilo - C.G.C. 07.208.048/0001-08  
 GERAL: (0XX85) 4009.8500 - Fax: (0XX85) 4009.8521 - E-mail: meac@meac.ufc.br  
 CEP: 60.430-270 - Fortaleza - Ceará - Brasil

OFÍCIO CEP/MEAC Nº 089/09

Fortaleza, 14 de julho de 2009.

**Protocolo nº 051/09**

**Pesquisador responsável:** Paulo César Praciano de Souza

**Deptº/Serviço:** Departamento de Saúde Materno-Infantil – Universidade Federal do Ceará

**Título do Projeto:** Avaliação da perda sanguínea em pacientes submetidas a indução do parto com misoprostol

Levamos ao conhecimento de V. Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand – CEP/MEAC/UFC, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional da Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, publicada no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e complementarem, aprovou o projeto supracitado, na reunião de 08 de julho de 2009.

O Pesquisador deverá comparecer ao setor competente da Instituição, onde será realizada a pesquisa, para a confecção dos crachás, munido deste documento.

Igualmente, informamos que a mesma deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

**Dr. Sérgio Augusto de Tabosa Quesado**  
**Coordenador do CEP-MEAC/UFC**

Dr. Sérgio Augusto Quesado  
 Coordenador do Comitê  
 de Ética em Pesquisa  
 CEP/MEAC/UFC

Ilmo. Sr.  
 Paulo César Praciano de Souza  
 Rua Balduino Freira, 803  
 Parque Rio Branco  
 CEP 60.356-330  
 E-mail: paulocesar.go@gmail.com

## FICHA CATALOGRÁFICA

A698a Sousa, Paulo César Praciano de  
Avaliação da perda sanguínea em gestantes  
submetidas à indução do parto com misoprostol/ Paulo  
César Praciano de Sousa. Fortaleza, 2009.  
62 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Edson de Lucena  
Feitosa.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do  
Ceará. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-  
graduação em Tocoginecologia.

1. Trabalho de parto induzido. 2. Misoprostol. 3.  
Hemorragia pós-parto. 4. Índices de eritrócitos. 5. Parto  
vaginal. I. Feitosa, Francisco Edson de Lucena  
(Orient.). II. Título.

CDD 618.4