



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Liliana Raquel Machado Teixeira

Indução do trabalho de parto: métodos farmacológicos

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Liliana Raquel Machado Teixeira
Indução do trabalho de parto: métodos farmacológicos

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia/Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:
Dra. Ana Reynolds Magalhães Abreu Coutinho Castro Saraiva

Elaborado segundo as Normas Editoriais da Acta médica Portuguesa

Abril, 2010

FMUP

Nome: Liliana Raquel Machado Teixeira

Endereço electrónico: m04217@med.up.pt

Título da Monografia: Indução do trabalho de parto: métodos farmacológicos

Nome completo do Orientador: Ana Reynolds Magalhães Abreu Coutinho Castro Saraiva

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção: Ginecologia/Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Liliana Raquel Machado Teixeira

Eu, Lílíana Raquel Machado Teixeira, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801217, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: Liliana Raquel Machado Teixeira

Indução do trabalho de parto: métodos farmacológicos

Induction of labor: pharmacological methods

L.R.M. Teixeira

Dra. Ana Reynolds

Serviço de Ginecologia/Obstetrícia

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Morada: R. Vilar nº 364, 3º traseiras 4465-360 S. Mamede Infesta.

Telemóvel: 932570305. E-mail: liliana.rm.teixeira@gmail.com e m04217@med.up.pt

Indução do trabalho de parto: métodos farmacológicos

A indução do trabalho de parto define-se como a tentativa iatrogénica em antecipar o processo fisiológico que culmina no trabalho de parto e parto vaginal.

Os potenciais benefícios do parto induzido devem sobrepujar os riscos, materno e fetal, pelo que a indicação fundamentada torna-se indispensável.

Apesar do processo fisiológico que determina o início do trabalho de parto não estar totalmente esclarecido, há evidência que a ocitocina é a principal hormona endógena com propriedades uterotónicas por excelência, embora a sua eficácia dependa do grau de maturação do colo uterino. Por outro lado, as prostaglandinas promovem o amadurecimento cervical e, simultaneamente, induzem contractilidade miometrial. As prostaglandinas sintéticas mais utilizadas com esta finalidade são a dinoprostona e o misoprostol.

Foi efectuada uma pesquisa na *PUBMED* de artigos publicados em inglês e investigação realizada em humanos, limitada ao período entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2009.

O objectivo deste trabalho é efectuar uma revisão dos agentes farmacológicos usados na indução do trabalho de parto, de forma a promover reflexão sobre a eficácia e segurança dos esquemas terapêuticos, suas indicações e contra-indicações.

As palavras-chave utilizadas foram: “Parto Induzido”, “Prostaglandinas Sintéticas”, “Ocitocina” e “Protocolos de Actuação”.

Induction of labor: pharmacological methods

Induction of labor is defined as an artificial method of initiating labor which final goal is to achieve vaginal delivery.

The potential benefits of inducing the labor must outweigh maternal and fetal risks, justifying the procedure.

Despite the exact mechanisms responsible for the onset of labor are still not well understood, evidence points oxytocin as the hormone that exhibits major uterotonic properties, however its effectiveness depends on the degree of uterine cervix maturation. Prostaglandins are usually applied to promote cervical ripening and simultaneously induce uterine contraction. Synthetic prostaglandins most commonly used with this purpose are dinoprostone and misoprostol.

A search was made in *PUBMED* of articles published in English and human investigation, between January 2004 and December 2009.

The main goal of this paper is to provide a comprehensive review of the pharmacological methods used for labor induction, its indications and contraindications, thus promoting a reflection on the efficiency and safety of available management protocols.

Key-words: “Labor, Induced”, “Prostaglandins, Synthetic”, “Oxytocin” e “Practice Guidelines as Topic”.

Índice

Introdução.....	5
Material e métodos	6
Indicações e contra-indicações de indução do trabalho de parto.....	7
Métodos farmacológicos na indução do trabalho de parto	8
Ocitocina	9
Prostaglandinas.....	10
Complicações	12
Conclusões	15
Agradecimentos.....	16
Bibliografia.....	16
Figuras.....	20
Quadros	22

TP – Trabalho de Parto

PI – Parto Induzido

EUA – Estados Unidos da América

IG – Idade Gestacional

RPM – Ruptura Prematura de Membranas

IB – Índice de Bishop

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

NCC-WCH - National Collaborating Centre for Women's and Children's Health

IHI - Institute for Healthcare Improvement

AWHONN – Association of Women’s Health, Obstetric and Neonatal Nurses

FCF – Frequência Cardíaca Fetal

PGE₂ – Prostaglandina E₂

FDA – United States Food and Drug Administration

PGE₁ – Prostaglandina E₁

DPPNI – Descolamento Prematuro da Placenta Normalmente Inserida

Introdução

A indução do TP é um acto médico único que tem por objectivo antecipar um processo natural ^{1,2}. Define-se TP como um conjunto de fenómenos fisiológicos que conduzem à dilatação e extinção do colo uterino, à progressão do feto através do canal de parto e ao nascimento. O PI consiste na tentativa de início iatrogénico do TP, tendo em vista o parto vaginal ^{1,3,4}. É actualmente um acto médico frequente, realizado em mais de 22% dos partos vaginais nos EUA ⁵. A comparação da incidência e eficácia do PI entre as várias unidades obstétricas é difícil pois há disparidade nos critérios de selecção das grávidas, assim como dos esquemas terapêuticos efectuados ².

Os benefícios do PI devem sobrepujar os riscos maternos e fetais pelo que a sua indicação deve ser bem fundamentada ^{1,3,4}. As indicações mais frequentes para induzir o TP incluem a gravidez pós-termo (IG > 42 semanas), a pré-eclâmpsia e a RPM ¹⁻³.

Ao longo dos tempos têm sido descritos vários métodos para induzir o TP que foram acompanhando os avanços da investigação. Os métodos mecânicos, mais antigos, incluem a rotura artificial de membranas (amniotomia), a estimulação mamária, os dilatadores cervicais (velas de Hegar, laminária) e o deslocamento digital de membranas no segmento inferior (manobra de Hamilton) ². Recentemente foram disponibilizados fármacos que mimetizam as hormonas endógenas responsáveis pelo desencadear do processo natural do TP, como a ocitocina e as prostaglandinas sintéticas ¹.

Os factores fisiológicos da unidade feto/materna que determinam o início do TP continuam por esclarecer. No entanto, a ocitocina endógena é a hormona que exhibe propriedades uterotónicas por excelência ⁶. O bioquímico americano *Vincent du Vigneaud* sintetizou, em 1955, um análogo da ocitocina tornando possível o desencadear iatrogénico de contracções uterinas e, deste modo, induzir farmacologicamente o parto ⁷.

O grau de maturação do colo uterino tem sido reconhecido como o factor de maior influência no sucesso da indução do TP³. A introdução por *Bishop*, há mais de 40 anos, de um método clínico de avaliação do grau de maturação do colo uterino, representou um grande passo nesta área clínica¹. No quadro I (em anexo) encontra-se exposto o “Índice de Bishop” que inclui cinco parâmetros: o grau de dilatação do colo uterino, a extensão, a posição e consistência do colo e o nível de descida do feto no canal pélvico.

A eficácia da indução do TP com ocitocina aumenta quando as condições do colo uterino são favoráveis^{1,3,4}. A indução do parto é, no entanto, frequentemente prescrita em grávidas com colo uterino desfavorável ou imaturo, ou seja, IB menor ou igual a seis, resultando muitas vezes em partos com recurso à cesariana. Deste modo, as prostaglandinas são, desde os anos 80, os agentes farmacológicos de eleição na maturação do colo uterino tendo em vista o sucesso da indução do TP e conseqüentemente o parto vaginal³.

A elaboração desta monografia tem como objectivo principal efectuar uma revisão dos agentes farmacológicos usados na indução do TP, em gestações de termo, de modo a promover uma reflexão sobre a eficácia e a segurança dos diferentes esquemas terapêuticos, suas indicações e contra-indicações.

Material e métodos

Foi efectuada uma pesquisa na *PUBMED* dos artigos publicados em Inglês e investigação realizada em humanos, limitada ao período entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2009. As palavras-chave da lista do Index Medicus, *Medical Subject Headings (MeS.H)* foram: “Labor, Induced”, “Prostaglandins, Synthetic”, “Oxytocin” e “Practice Guidelines as Topic”. A bibliografia dos artigos obtidos e as orientações recentes relativas à indução do trabalho de parto dos ACOG e NCC-WCH e o protocolo do Serviço de

Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de S. João, foram incluídos para complementar a informação recolhida.

Indicações e contra-indicações de indução do trabalho de parto

As indicações e os critérios de inclusão ou exclusão para indução do TP variam entre obstetras e instituições ². Não existem indicações absolutas mas estas devem considerar a IG, as condições cervicais e os riscos materno e fetal ³.

No PI é imperioso que a grávida seja esclarecida de todas as etapas, realçando-se a importância do consentimento informado e dos factores psicológicos inerentes, fundamentais ao desfecho pretendido. Devemos alertar, por exemplo, às nulíparas submetidas a indução do TP com grau de maturação cervical desfavorável, para o risco acrescido de parto por cesariana, sendo este um grupo alvo de interesse na investigação do sucesso da indução do TP ^{3,8-12}.

As indicações mais frequentes para a indução do TP são: gestação pós-termo (≥ 42 semanas), RPM, doenças hipertensivas associadas ou próprias da gravidez, outras patologias médicas maternas, sofrimento fetal crónico com restrição do crescimento e morte fetal ¹⁻³. A indução do TP, se bem fundamentada, pode ser igualmente realizada por motivos electivos, como o risco de parto com evolução rápida tendo em consideração a distância ao hospital ³ ou situações psicossociais peculiares como ansiedade e depressão maternas e a adopção ¹³. Nestas circunstâncias habitualmente os critérios de selecção na indução do TP são IG igual ou superior a 39 semanas ^{3,13}, maturação pulmonar fetal confirmada ³ e IB superior ou igual a 8 ¹³.

A organização americana IHI, que tem como objectivo alcançar cuidados médicos mais eficazes e seguros, realizou uma revisão com base nos registos de suspeita de negligência médica e efeitos adversos de 16 hospitais dos EUA e protocolos instituídos de organizações profissionais como o ACOG e a AWHONN. Determinou quatro elementos que

devem ser considerados na indução do TP: IG igual ou superior a 39 semanas, monitorização contínua da FCF e da contractilidade uterina, antes e durante a indução do TP, com actuação pré-estabelecida no caso de taquissistolia uterina (superior a cinco contracções em dez minutos) e avaliação do grau de amadurecimento do colo uterino ¹⁴.

As contra-indicações habituais do PI são coincidentes com as do parto espontâneo e incluem a placenta prévia central total, *vasa previa*, apresentação fetal não-cefálica, prolapso do cordão umbilical, antecedentes de cesariana ou rotura uterina ou miomectomia, infecção activa por herpes genital, estado fetal não tranquilizador, hemorragia genital com significado clínico e suspeita de incompatibilidade feto-pélvica ^{1,3}.

As contra-indicações específicas na indução do TP da dinoprostona são a história de hipersensibilidade, gestação gemelar e asma brônquica. As do misoprostol são semelhantes, porém a asma brônquica pode ser uma indicação para o uso deste fármaco ⁴. O quadro II (em anexo) apresenta as indicações e contra-indicações para indução do TP de acordo com as recomendações actuais.

As indicações têm sofrido alterações nos últimos 200 anos, evoluindo desde a necessidade de expulsar um feto morto até à indução do TP para diminuir os riscos tanto fetais como maternos ².

Métodos farmacológicos na indução do trabalho de parto

A investigação de métodos mais eficazes e seguros de indução do TP têm sido uma preocupação ^{1,2}. Actualmente a atenção está focada na redução da ansiedade e morbidade maternas, na diminuição do número de cesarianas e no custo dos cuidados médicos, particularmente importante nos países em desenvolvimento ¹⁵.

Ocitocina

A ocitocina é um neuropeptídeo com efeitos a nível central e periférico. Desempenha funções de neurohormona, neurotransmissor, e neuromodulador. É sintetizada nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, armazenada no nervo terminal da neurohipófise e libertada de forma pulsátil para o plasma, após um estímulo sensitivo. As suas principais acções periféricas são a estimulação da contractilidade do miométrio durante o parto e a ejeção do leite durante a lactação ^{6,7}.

A ocitocina sintética é o fármaco mais usado para a indução do TP ^{3,6}. O aumento dos receptores de ocitocina no miométrio com o aumento da IG explica o aumento de sensibilidade para este fármaco à medida que a gravidez avança ^{6,15}. As diferenças nos níveis requeridos de ocitocina, para produzir contracções efectivas entre as grávidas, reflectem as diferenças de sensibilidade e de função uterina pré-existente ¹⁵.

A ocitocina sintética é geralmente administrada por via endovenosa, através de uma bomba infusora que permite um controlo preciso minuto a minuto do débito, sendo diluída em solução isotónica e concentração pré-determinada, usualmente 10mUI/mL ^{3,6}.

Os esquemas terapêuticos de PI com perfusão ocitócica podem ser categorizados em “dose alta” *versus* “dose baixa” (quadro III, em anexo). Esta classificação depende da dose inicial da perfusão, do ritmo de aumento da dose e do aumento da concentração da perfusão ⁶.

As preocupações sobre a segurança e eficácia da administração de doses elevadas de ocitocina são o cerne de vários debates sobre o esquema terapêutico que deve ser instituído na prática clínica ^{6,16,17}. Tanto o esquema “dose alta” como o de “dose baixa” são apropriados para a indução do TP. O esquema de “dose alta” está associado a diminuição da duração de TP, redução de corioamnionite e número de cesarianas, porém, apresenta mais complicações, como a taquissistolia uterina ³. Com o objectivo de uniformizar procedimentos e evitar efeitos adversos, *Hayes e Weinstein* ¹⁶ efectuaram uma revisão bibliográfica exaustiva e com base na

farmacocinética da ocitocina desenvolveram um esquema terapêutico para indução do TP, demonstrado na figura 1 em anexo.

A problemática inerente à definição de um esquema terapêutico consensual de perfusão ocitócica suscita variações no sucesso do PI e nos seus efeitos adversos, tanto maternos como fetais, bem como dificulta a análise global dos diversos ensaios realizados ^{6,16}. A uniformização seria um passo promissor na aprendizagem da actuação na indução do TP e na redução na morbimortalidade materna e neonatal ¹⁶.

Prostaglandinas

A maturação cervical envolve fenómenos bioquímicos que incluem rearranjos e quebras enzimáticas do colagénio pelas colagenases e metaloproteinases produzidas pelos fibroblastos e células polimorfonucleares presentes na matriz, aumento do catabolismo da elastase, aumento de produção de citocinas, como a IL-8, aumento do factor activador plaquetário (PAF), da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e de óxido nítrico produzido por macrófagos ². Todas estas alterações levam ao amolecimento, dilatação e extinção do colo uterino.

Devido ao risco de aumento da taxa de cesarianas nas grávidas com IB baixo, torna-se necessário o uso de agentes que promovam o amadurecimento cervical, para posterior indução do TP com perfusão ocitócica ^{3,4,10}. Os dilatadores mecânicos, como por exemplo o cateter transcervical, para além de efeito mecânico directo no colo uterino, também estimulam a libertação endógena de prostaglandinas ¹⁸. Ainda assim, os métodos farmacológicos podem ser os eleitos para proceder à maturação do colo uterino quando as condições deste são desfavoráveis.

A dinoprostona, análoga de PGE₂, tem a vantagem de promover o amadurecimento cervical e simultaneamente induzir contractilidade no miométrio ³. Pode ser administrada por

via vaginal, oral, intravenosa, intracervical e extra-amniótica ¹. Duas preparações de dinoprostona estão comercialmente disponíveis e aprovados pela FDA para maturação do colo uterino em gestações de termo: um gel de 2.5mL, contendo 0.5mg de dinoprostona, para ser utilizado via intracervical e um dispositivo de liberação lenta, para colocação no fundo do saco vaginal, que contém 10 mg de dinoprostona, libertando 0,3 mg/hora da substância activa ³. Foi realizado um ensaio clínico randomizado para comparar os efeitos das duas preparações disponíveis de dinoprostona na maturação cervical em 144 nulíparas de IB inferior a quatro e IG superior a 37 semanas. Os autores concluíram que ambas as preparações eram efectivas para a maturação, porém, a preparação vaginal estava associada a diminuição de intervenções obstétricas e do tempo de permanência das grávidas no hospital ¹¹. A prescrição sequencial de prostaglandina e ocitocina, para indução do TP, deve ter em consideração um intervalo mínimo de segurança. Tem sido recomendado que, após a aplicação de dinoprostona, a perfusão ocitócica deva ser adiada em 6-12 horas, para evitar a ampliação do efeito uterotónico da prostaglandina ^{3,4}. Além do custo elevado, a dinoprostona necessita de ser armazenada à temperatura de 2 a 8°C ^{1,3,18-22}.

Diversos ensaios clínicos têm demonstrado que o misoprostol, análogo da PGE₁, comercializado a partir de 1985 com a indicação de profilaxia da úlcera péptica consequente aos anti-inflamatórios não – esteróides ^{1,3}, é um agente farmacológico seguro e eficaz na maturação do colo uterino e indução do TP ^{3,9,18-25}. O misoprostol está comercializado sob a forma de comprimidos de duas dosagens, 100µg e 200µg. Contudo, as doses necessárias na gravidez de termo, tendo em vista o amadurecimento do colo uterino situam-se na ordem dos 25 a 50 µg e as vias de administração usadas têm sido a vaginal, oral e sublingual ^{3,20,22}. A dose inicial não deve ultrapassar os 25µg e os intervalos de administração as 3-6 horas. O intervalo de tempo para iniciar a perfusão ocitócica deve respeitar as 4 horas, após o amadurecimento cervical com esta prostaglandina ³. O misoprostol por via vaginal parece ser

semelhante comparativamente à dinoprostona intravaginal, tendo em vista o amadurecimento cervical, indução do TP e efeitos colaterais. Este fármaco associa-se a uma diminuição da duração do TP e do intervalo indução-TP, sem aumento da taxa de cesarianas ^{9,18,24}.

Calder et al, com o objectivo de comparar a eficácia e segurança de 25 µg de misoprostol com 3 mg de dinoprostona via vaginal na maturação do colo uterino e indução do TP, realizaram um ensaio clínico randomizado. Foram incluídas nulíparas (57%) e múltiparas, com IG superior ou igual a 37 semanas e índice Bishop inferior a nove. Os autores constataram que a diferença na taxa de partos vaginais nas primeiras 24 horas não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos e a segurança, fetal e materna, do misoprostol era semelhante à dinoprostona ⁹. O interesse no uso do misoprostol via oral em dose baixa (20 µg) com estas finalidades tem aumentado pois, para além de ter sido constatado maior aceitação por parte das grávidas devido à simplicidade da toma, a investigação clínica tem apontado eficácia equivalente à dinoprostona ou misoprostol por via vaginal ²³. Embora o misoprostol tenha sido aprovado pela FDA em 2002 para maturação do colo uterino e indução do TP, ainda não há consenso quanto à dose e via de administração, o que contribui para a inexistência de preparações comerciais adequadas aos objectivos descritos ^{3,23,26}. A administração por via sublingual também foi testada, no entanto sem benefícios convincentes, necessitando de mais investigação ²².

O quadro IV, em anexo, apresenta as orientações terapêuticas do misoprostol, dinoprostona e ocitocina, para indução do TP, de acordo com as recomendações actuais.

Complicações

As complicações mais frequentes dos fármacos usados na indução do TP são a taquissístolia uterina, alterações da FCF, falência de indução do TP com consequente aumento da taxa de cesariana e a rotura uterina ^{1,3}.

Os efeitos adversos inerentes à perfusão ocitócica são habitualmente dose-dependentes³. A taquissistolia associada a compromisso fetal, é o mais frequente^{3,6,16,17}. A taquissistolia uterina pode ainda associar-se a DPPNI ou rotura uterina, apesar de ser menos frequente³. Outros efeitos adversos podem ocorrer como hipotensão ou hiponatremia, por co-actividade a nível renal com os receptores de vasopressina. A activação destes resulta na retenção de água e consequentemente hiponatremia por diluição, sobretudo se forem usadas infusões ocitócicas que excedam os 20mUI/minuto ou quando a ocitocina não é diluída em soluções isotónicas^{3,6}. Os efeitos adversos da ocitocina requerem diminuição ou paragem da infusão. Medidas adicionais incluem o reposicionamento da grávida em decúbito lateral esquerdo, administração de bolus IV de lactato de *Ringer*, ou o uso de um tocolítico, como a terbutalina¹⁷.

A nuliparidade e a imaturidade do colo uterino representam os maiores desafios à indução do TP, associando-se ao aumento do insucesso desta^{3,8,10,12}. Com o objectivo de determinar os factores de mau prognóstico para indução do TP, *Beckmann M.*⁸ realizou uma análise retrospectiva que incluiu 978 nulíparas com RPM, IG superior ou igual a 35 semanas (média de 40 semanas) e dilatação cervical <4 cm. O autor comparou as características das grávidas que atingiam a fase activa, definida como dilatação ≥ 4 cm, às 4, 6, 8, 10 e 12h após o início da perfusão ocitócica com as que permaneciam na fase latente. Foi concluído que a evolução da fase latente do TP tem valor preditivo relativamente ao modo como o TP se vai desenrolar. Quanto maior duração tiver a fase latente, maior é o numero de cesarianas ($p < 0.001$). Parece razoável manter a perfusão de ocitocina até 10 horas nas grávidas que evoluíram até à fase activa do TP (dilatação ≥ 4 cm). As opções terapêuticas após a falência são o retomar da indução, dependendo da situação clínica e desejo da grávida, ou decidir pelo parto por cesariana¹.

Relativamente ao misoprostol, a via vaginal parece estar associado a um risco maior de taquissistolia uterina, quando comparada com a administração oral ²². Porém, quando comparamos o misoprostol e dinoprostona administrados por via vaginal, não encontramos diferenças em relação aos efeitos adversos, maternos e fetais ^{9,18,24}. O misoprostol vaginal quando administrado em doses altas (50µg de 6-6h), na gestação de termo, associa-se ao aumento do risco de complicações, incluindo taquissistolia uterina e desacelerações da FCF ³, e, quando administrado por via oral, pode provocar náuseas, vômitos, diarreia, arrepios e febre. Todos estes efeitos laterais estão dependentes da dose administrada ²⁰.

Os factores de mau prognóstico na indução do TP incluem o elevado índice de massa corporal (> 30 kg/m²) materno, a idade superior a 35 anos, a raça afro-americana (sendo a raça Hispânica a que apresenta maior probabilidade de sucesso), a macrosomia fetal (> 4.000g) ²⁷, membranas íntegras, pré-eclâmpsia ²⁸, nuliparidade e, de realçar, um IB desfavorável ^{27,28}. *Mbele et al* ²⁸, com o objectivo de determinarem os factores que prenunciam o sucesso na indução do TP, definido como parto vaginal nas primeiras 24h, com misoprostol oral, realizaram um estudo que envolveu 558 grávidas, das quais 52,3% eram nulíparas e as restantes múltíparas, a IG situou-se entre as 30 e 44 semanas (média de 38,14 semanas). Foi administrado 20 mL de misoprostol de 2/2 horas até 3 doses, seguido de 40mL de 2/2 horas até 2 doses seguidas de uma única dose de 60 mL. O esquema terapêutico era interrompido caso houvesse contracções uterinas adequadas (3 em 10 minutos), caso contrário, eram administrados 60 mL de 2/2 horas, até 3 doses, ou até às 24h, se não verificassem alteração, o parto era efectuado por cesariana. Os factores associados ao parto vaginal nas primeiras 24 horas após o início da indução do TP foram usados no desenvolvimento de um índice para predizer o sucesso de indução. Estes parâmetros e os respectivos valores preditivos positivos (VPP) estão demonstrados no quadro V em anexo.

Apesar de múltiplos ensaios clínicos terem avaliado a eficácia e complicações na indução do TP com o misoprostol, o seu uso em obstetrícia é controverso ^{1,20,23,26}.

No caso de suspeita de risco de rotura uterina durante a indução do TP, o parto é emergente e por cesariana ¹. Para evitar esta complicação, as grávidas com antecedentes de cirurgia uterina devem ser excluídas deste procedimento ^{1,3,4}.

Conclusões

O PI deve ser realizado quando os benefícios maternos e fetais ultrapassam os da manutenção da gravidez. Existem variados esquemas terapêuticos com os agentes farmacológicos disponíveis, para a estimulação de contracções uterinas. No caso de amadurecimento cervical, com IB igual ou superior a sete, a administração de perfusão de ocitocina endovenosa é recomendada. Esquemas terapêuticos de “dose baixa” estão associados a baixa incidência de taquissistolia uterina. Esquemas de “alta dose” estão creditados a menor duração do TP, redução de corioamnionite e número de cesarianas, porém associados ao maior risco de taquissistolia uterina.

A maturação cervical é necessária para aumentar o sucesso da indução do TP. Os fármacos mais usados com esta indicação incluem a dinoproston, via intravaginal ou intracervical, e misoprostol via vaginal, doseado até 50µg e idealmente 25 µg. Apesar de ter sido demonstrado que o misoprostol é um agente efectivo tanto na indução do TP como na maturação do colo uterino desfavorável, estando associado a diminuição de partos por cesariana e aumento de partos vaginais nas primeiras 24 horas, o seu uso ainda é controverso.

A taquissistolia uterina pode ocorrer com qualquer agente farmacológico utilizado na indução do TP ou maturação cervical.

Agradecimentos

À Dra. Ana Reynolds, pelo encorajamento, disponibilidade e rigor na orientação essenciais à elaboração deste trabalho.

A todas os autores, associações e revistas que colaboraram na concretização deste estudo, de salientar, ao Professor *Louis Weinstein* do Departamento de Obstetrícia e ginecologia da Universidade *Thomas Jefferson*, Filadélfia, ao Professor *Bob Pattinson* do Departamento de Obstetrícia e ginecologia da Universidade de Pretoria, África do Sul e ao *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* (NCC-WCH), por autorizarem o uso das tabelas e figuras dos seus trabalhos.

Bibliografia

¹ NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH: Induction of labour (Clinical guideline; no. 70). London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2008; 104 p.

² MACKENZIE IZ: Induction of labour at the start of the new millennium. *Reproduction* 2006; 131(6): 989-98.

³ AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: Induction of labor (Practice Bulletin No.107). ACOG Washington, DC 2009.

⁴ AYRES DOS CAMPOS D, MONTENEGRO N, RODRIGUES T: 71.Maturação cervical e indução de trabalho de parto. *Protocolos de Medicina Materno-Fetal*. Lisboa-Porto: Lidel 2ª Edição; 165-7.

⁵ MARTIN JA, HAMILTON BE, SUTTON PD, et al: Births: final data for 2006. *Nat Vital Stat Rep* 2009; 57 (7): 1-102.

⁶ SMITH JG, MERRILL DC: Oxytocin for Induction of Labor. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49 (3): 594-608.

⁷ DEN HERTOGE CE, DE GROOT AN, VAN DONGEN PW: History and use of oxytocics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94(1): 8-12.

⁸ BECKMANN M: Predicting a failed induction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007; 47(5): 394-8.

⁹ CALDER AA, LOUGHNEY AD, WEIR CJ, BARBER JW: Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG* 2008; 115: 1279-88.

¹⁰ FONSECA L, WOOD HC, LUCAS MJ, et al: Randomized trial of preinduction cervical ripening: misoprostol vs oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3):305.e1-5.

¹¹ FACCHINETTI F, VENTURINI P, VEROCCHI G, VOLPE A: Comparison of two preparations of dinoprostone for pre-induction of labour in nulliparous women with very unfavourable cervical condition: a randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 119(2):189-93.

¹² TAN PC, DAUD SA, OMAR SZ: Concurrent dinoprostone and oxytocin for labor induction in term premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 113(5):1059-65.

¹³ DURHAM L, VELTMAN L, DAVIS P, et al: Standardizing criteria for scheduling elective labor inductions. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2008; 33(3):159-65.

¹⁴ CHEROUNY PH, FEDERICO FA, HARADEN C, LEAVITT GULLO S, RESAR R: Idealized design of perinatal care. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement 2005.

¹⁵ JAMAL A, KALANTARI R: High and low dose oxytocin in augmentation of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 87(1): 6-8.

¹⁶ HAYES EJ, WEINSTEIN L: Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(6):622.e1-7.

¹⁷ SIMPSON KR, KNOX GE: Oxytocin as a high-alert medication: implications for perinatal patient safety. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2009; 34(1):8-15.

¹⁸ PRAGER M, ENEROTH-GRIMFORS E, EDLUND M, MARIONS L: A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction. *BJOG* 2008; 115(11): 1443-50.

¹⁹ MOZURKEWICH E: Prelabor rupture of membranes at term: induction techniques. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49(3):672-83.

²⁰ WING DA, GAFFANEY CA: Vaginal Misoprostol Administration for Cervical Ripening and Labor Induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49 (3): 627-641.

²¹ ABBASI N, DANISH N, SHAKOOR F, PARVEEN Z, BILAL SA: Effectiveness and safety of vaginal misoprostol for induction of labour in unfavourable cervix in 3rd trimester. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008; 20 (3): 33-35.

²² BARTUSEVICIUS A, BARCAIT E, NADISAUSKIENE: Oral, vaginal, and sublingual misoprostol for induction of labor. *Int J Obstet Gynaecol* 2005; 91: 2-9.

²³ KUNDODYIWA TW, ALFIREVIC Z, WEEKS AD: Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009 F; 113:374-83.

²⁴ ÖZKAN S, CALIŞKAN E, DOĞER E, YÜCESOY I, ÖZEREN S, VURAL B: Comparative efficacy and safety of vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert in labor induction at term: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 280 (1): 19-24.

²⁵ NAGPAL MB, RAGHUNANDAN C, SAILI A: Oral misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel for active management of premature rupture of membranes at term. *Int J Obstet Gynaecol* 2009; 106: 23-26.

²⁶ HOFMEYR GJ, ALFIREVIC Z, MATONHODZE B, BROCKLEHURST P, CAMPBELL E, NIKODEM VC: Titrated oral misoprostol solution for induction of labour: a multi-centre, randomized trial. *BJOG* 2001; 108:952-9.

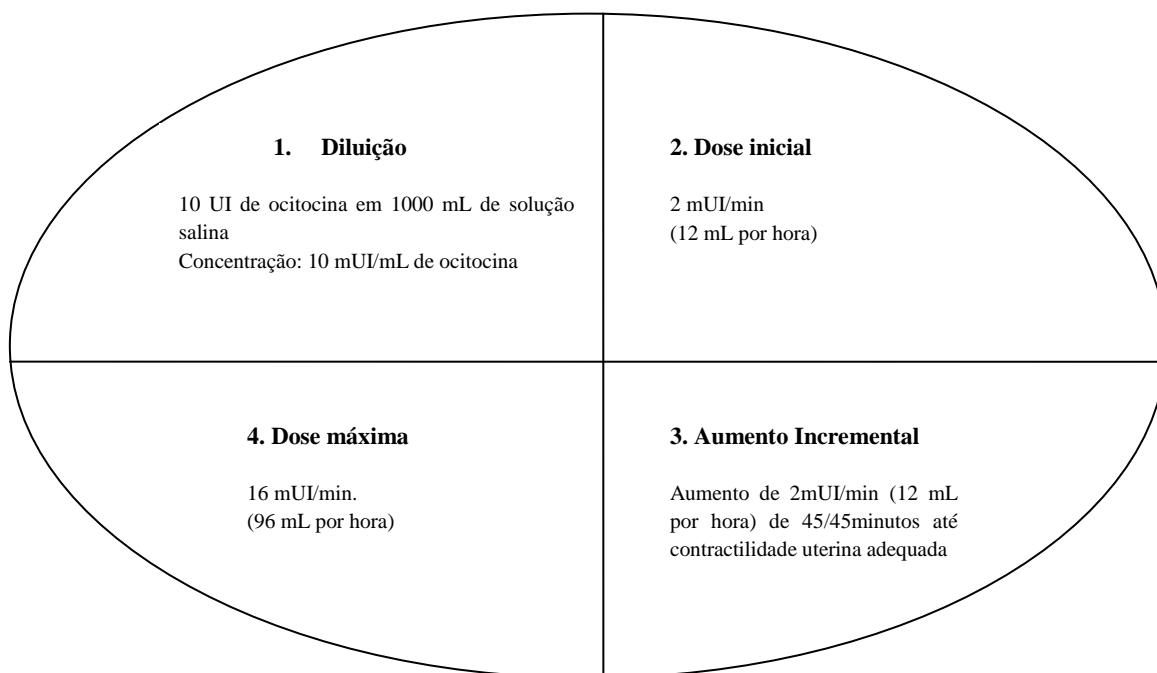
²⁷ PEVZNER L, RAYBURN WF, RUMNEY P, WING DA: Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol.* 2009; 114 (2 Pt 1): 261-7.

²⁸ MBELE AM, MAKIN JD, PATTINSON RC: Can the outcome of induction of labour with oral misoprostol be predicted?. *S Afr Med J.* 2007; 97(4): 289-92.

²⁹ BISHOP EH: Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964; 24: 266-268 citado em NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH: Induction of labour (Clinical guideline; no. 70). London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2008; 104 p.

Figuras

Figura 1. Esquema terapêutico de ocitocina: Quatro passos para melhorar a segurança do paciente [Adaptado de **16**].



Quadros

Quadro I. Índice de *Bishop*

Parâmetros	Pontuação de Bishop			
	0	1	2	3
Dilatação (cm)	0	1-2	3-4	5-6
Extinção (%)	0-30	40-50	60-70	80
Descida (relativas às espinhas isquiáticas)	-3	-2	-1/0	+1/+2
Consistência	Duro	Médio	Mole	-
Posição	Posterior	Médio	Anterior	-

Modificado de BISHOP EH: Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964; 24: 266-268 [29]

Quadro II. Indicações e contra-indicações para indução do trabalho de parto de acordo com as recomendações dos *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* (NCC-WCH), *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de S. João, EPE.

Indicações	Contra-indicações
Gravidez pós-termo (> 42 semanas)	Macrossomia (> 4000g) ¹
RPM pré-termo > 34 a 37 semanas	Estado fetal não tranquilizador
Morte fetal	Placenta prévia central total
Compromisso fetal (restrição de crescimento intra-uterino, isoimunização, oligohidrânio)	"Vasa previa"
Patologia materna associada à gravidez ou outra: hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, Diabetes <i>Mellitus</i> tipo I, doença renal, patologia pulmonar, hipertensão arterial crónica, doença oncológica ou auto-imune, síndrome antifosfolípida	Apresentação fetal não-cefálica
Razões logísticas ³	Desproporção feto-pélvica
Usar misoprostol em caso de asma brônquica ⁴	Prolapso do cordão umbilical
	Gestação gemelar ⁴
	Antecedentes de cesariana, rotura uterina ou miomectomia
	Infecção activa por herpes genital
	Uso de prostaglandinas em caso de hipersensibilidade ⁴
	Uso de dinoprostona em caso de asma brônquica ⁴

Quadro III. Indução do trabalho de parto com perfusão ocitócica, “dose alta” *versus* “dose baixa” (Adaptado de [6]).

	Dose Inicial (mUI/min)	Aumento (mUI/min)	Intervalo entre as doses (min)	Dose Máxima (mUI/min)
Dose baixa	0.5 a 2.0	1 a 2	15 a 60	20 a 40
Dose alta	4 a 6	4 a 6	15 a 30	40 a limite máximo pré-determinado pela instituição

Quadro IV. Esquemas terapêuticos recomendados pelos *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH)*, *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* e Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de S. João, EPE.

Protocolo	Orientação terapêutica		
	Dinoprostona	Misoprostol	Ocitocina
NCC-WCH¹	<p>Fármaco eficaz de maturação cervical e indução</p> <p>Apresentação em gel: um ciclo de 6/6 h</p> <p>Dispositivo de libertação lenta: um ciclo em 24h</p> <p>Não recomenda: via oral, endovenosa e extra-amniótica</p>	<p>Indicada na indução do parto em caso de morte fetal</p>	<p>Iniciar perfusão endovenosa apenas nos casos com contra-indicação do uso de dinoprostona e quando o IB\geq7</p>
ACOG³	<p>Fármaco eficaz de maturação cervical e indução</p>	<p>Fármaco eficaz de indução do TP com condições cervicais desfavoráveis e IG > 28 semanas</p> <p>Dose inicial: 25μg</p> <p>Frequência de administração não deve ultrapassar 3-6h</p>	<p>Iniciar perfusão endovenosa apenas quando o IB\geq 7</p> <p>Protocolos de “alta dose” e “baixa dose” são ambos apropriados para indução do TP</p>
Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de S. João, EPE⁴	<p>Dia 1: Se IB <4: 10mg de administração intravaginal (Propess®) durante 12h; Se IB \geq4e <7: 0.5mg de administração intracervical (reavaliar ao fim de 4h: se IB <7, repetir protocolo, se superior, protocolo de ocitocina) ou 10mg de administração intravaginal (Propess®) durante 12h</p> <p>Dia 2: Se IB <6: colocação de dispositivo de dinoprostona 10mg (Propess®) durante 12h; Se IB\geq6: protocolo de ocitocina</p> <p>Dia 3: Se IB <4: propor cesariana; Se IB\geq4: protocolo de ocitocina</p> <p>Terapêutica adicional: Petidina 50mg via intramuscular em SOS (máx. de 6/6h), Metoclopramida 10mg via endovenosa em SOS (máx.6/6h e dieta ligeira</p>	<p>Introdução de 50μg (1/4 comprimido previamente humedecido) via intravaginal, com reavaliação do IB após 6h - máximo 3 administrações</p> <p>Início de perfusão de ocitocina com um mínimo de 4h de intervalo</p>	<p>Iniciar perfusão endovenosa com 10 mUI/mL ao ritmo de 15mL/h (2.5 mUI/min.)</p> <p>Após 40 min de perfusão, aumentar o débito de 20 em 20 min a um ritmo de 15 mL/h de acordo com a dinâmica uterina</p> <p>Efectuar amniotomia logo que segura</p> <p>Limite de 1L de solução durante um máximo de 4 a 6 h</p>

Quadro V. Índice de *Mbele* e respectivo valor preditivo positivo (VPP) de sucesso na indução do TP (Adaptado de [28]).

Parâmetros	Pontuação				Pontuação do Índice de Mbele	VPP para o sucesso do PI (%)
	0	1	2	3		
Paridade	Primíparas	Múltiparas			0	16
Pré-eclâmpsia	Sim		Não		1	21
Rotura de Membranas	Não		Sim		2	31
Índice Bishop	≤3		4-6	≥7	3	48
					4	53
					5	63
					6	68
					7	77
					8	89